Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Trisäthyleniminobenzochinon auf die Reißfestigkeit linearer Hautnarben

von

Eberhard Enste

aus Offenbach/Main

Erlangen 1965

4063 Nr. 409

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof.Dr.med. G. H e g e m a n n

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Trisäthyleniminobenzochinon auf die Reißfestigkeit linearer Hautnarben.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen und Nürnberg
vorgelegt von
Eberhard Enste
aus Offenbach am Main

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. med. A. Windorfer
Referent: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.1963

Meiner lieben Mutter

Allgemeiner Teil :

Einführung

Operation unter "Cytostatica-Schutz" eine Forderung der heutigen Krebschirurgie
Stören cancerotoxische Substanzen die Wundheilung ?
Sichtung der klinischen und experimentellen Erfahrungen zu dieser Frage

Die Wundheilung

Einschlägige Literatur. Beschriebene entscheidende Unterschiede zwischen menschlicher und tierischer Haut.

Phasen der normalen Wundheilung

Einflüsse örtlicher und allgemeiner Faktoren auf die Wundheilung

Verschiedene Möglichkeiten zur Messung der Wundheilung und deren geschichtliche Entwicklung

Die Cytostatica

Was versteht man unter alkylierenden Substanzen ?
Gebräuchliche Cytostatica
Trenimon®, ein neues Mittel aus der Reihe der Äthylen-Iminochinone. Vermutlicher Wirkungsmechanismus und Formel

Experimenteller Teil :

Ziel der Untersuchungen

Vorversuche

a. Auswahl der Tiere
b. Ernährung unter besonderer Berücksichtigung von Standart-Laborkost
c. Haltung und Erkrankungen der Tiere
d. Kennzeichnung
e. Vorbereitung zur Operation und Betäubung
f. Wundverband : ja oder nein
g. Operatives Vorgehen :
   Incision "Nahtbank"
   Excision "Dreistichnaht"
h. Schneidmethode: "Schneidrechen"
i. Einspannen und Reissen
j. Zeitpunkt der Festigkeitsprüfung der Narbe - "7. Tag"
k. Dosierungsfragen
l. Verabreichung des Mittels :
   A Magensonde
   B i.p.-Injektion
m. Histologie und Leukocytenzählung
n. Gewichtskontrolle
o. Bemerkungen zum hypothetischen "Wundhormon"

Material und Methode

Einteilung der Tiere in zwei Gruppen
Dosierung des Cytostaticum
Technisches Vorgehen
Statistische Auswertung

Ergebnisse

Übersicht über die Wundheilungsversuche
Werte der Gruppe A
Werte der Gruppe B
Sonderfall: Versuchsanordnung 14, hierzu zwei histol. Schnitte

Diskussion

Waren Dosierung und Applikationsweise richtig ?
Genügt die Reiß-Methode den Anforderungen einer exakten Wundheilungsmessung ?
Wieweit sind die Versuchsergebnisse als allgemeingültig zu bezeichnen?

Zusammenfassung

Lebenslauf

Literaturverzeichnis

Danksagung

Allgemeiner Teil:

Einführung

Auf lange Sicht betrachtet, sind die Erfolge der Krebsbehandlung unbefriedigend. Bezogen auf alle Erkrankungsfälle liegt die 5-Jahresquote der Heilungen bei Lungen- und Bronchialcarcinom um 4 %. Diese Zahl beträgt 8 % für das Magencarcinom nach Erhebungen einer amerikanischen Lebensversicherungsgesellschaft (zit.nach GROSS).
Auch die Ergebnisse nach Radikaloperationen sind nicht zufriedenstellend. Beim heutigen Stand der Operationstechnik ist eine noch ausgedehntere Entfernung krebstragenden Gewebes nicht mehr möglich. Alle erreichbaren regionalen Lymph- und Gefässbahnen werden bereits prophylaktisch unterbunden. Instrumente und Handschuhe werden während eines jeden Operationsaktes gewechselt (COLE). Doch bleiben Gefahrenquellen, die kaum ausgeschaltet werden können. Hier bietet sich zur Verbesserung der Operationsergebnisse die Chemotherapie des Krebses an.
Man versucht im Operationsfeld befindliche oder bereits ausgeschwemmte Tumorzellen durch Cytostatica unschädlich zu machen. Hierbei geht man von tierexperimentell gewonnenen Erfahrungen aus. Die Cyklophosphamidwirkung * auf nicht einmal radikal operierte Ratten mit Yoshida Sarkom-Tumoren wird durch nachfolgende Tabelle veranschaulicht (nach DRUCKREY und LO)

* [illegible]

Chemotherapeutischer Schutz	Anzahl	geheilt
m i t	13	13
o h n e	15	3

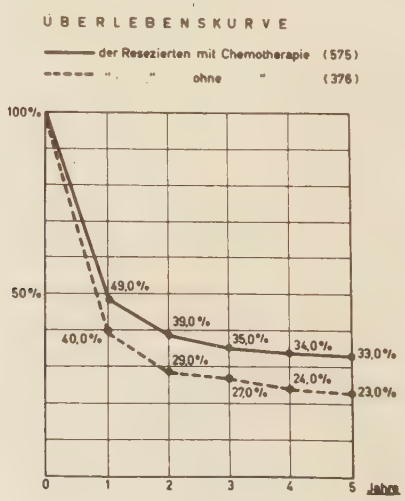
Jedes gröbere Betasten von malignen Tumoren, auch bei kleineren chirurgischen Eingriffen (z.B. Probeexcision) bedingt nach Meinung vieler Autoren (Mc DONALD) eine Ausschwemmung und Absiedlung von bösartigen Elementen. Um wievieles grösser muss diese Aussaat durch das Quetschen und Verlagern der Geschwülste bei radikalem Vorgehen sein. Eine Rolle für das Angehen dieser Mikrometastasen spielt die durch den Operationsstress hervorgerufene unspezifische Reistenzminderung. (v.Euler) Bei Zurückbleiben vom Krebszellen im Wundbereich ist die Rezidivgefahr (Impfmetastase) in 34% aller Operationswunden bei Krebs wurden maligne Zellen gefunden (SMITH) . In über 3o % konnten bei operierten bösartigen Darmgeschwülsten in den abführenden Venen neoplastische Strukturen nachgewiesen werden (Mc DO"ALD) Dies ist umsoweniger erstaunlich, wenn man sich erinnert, dass 1 mm^3 Krebsgewebe cirka 3o.ooo bösartige Zellen enthält. (DRUCKREY) Für die Mögliche Implantation ist die Zahl der freien Tumorzellen in der Blutbahn von erheblicher Bedeutung. Bei fast allen Patientinnen mit Ovarialcarcinomen, deren Tumoren exstirpiert wurden, tritt der Tod durch eine Peritonealcarcinose ein. Es liegt nahe, an eine Verschleppung von malignen Elementen in die Abdominalflüssigkeit während der Operation zu denken.
Die Behandlung der Tumoren, die zum Zeitpunkt der Operation noch in "statu nascendi" sind (KALLENBACH) ist ein erfolgversprechendes Gebiet der postoperativen Chemotherapie. Zu diesen nicht faßbaren Tumoren gehören einmal die sogenannten "freien" Geschwulstzellen in der Strombahn, die für cytotoxische Substanzen leicht angreifbar sein sollen. Ihr Nachweis ist ausserordentlich

schwierig. Bei Gelingen gilt er als prognostisch ungünstiges Zeichen. Die Befunde der einzelnen Autoren beim Tumorzellnachweis im strömenden Blut schwanken zwischen 7 und 5o % (HENNING ulM.).
Die Nachweise besitzen zudem heute noch keine endgültige Beweiskraft.
Zum anderen zählt man zu den nicht faßbaren Tumoren die okkulten Mikrometastasen. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um Tumorzellnester, die bislang durch die Widerstandkraft des Körpers am Weiterwachsen gehindert wurden. Von EULER schreibt : "der nichtkrebskranke Organismus ist imstande, die Anhaftung von ortsfremden Zellen zu verhindert und die von Blut oder Lymphe aufgenommenen Tumorzellen zu zerstören oder zu inaktivieren". Auf die tumorwachstumshemmende Wirkung von Milzextrakten weist HIRTZLER hin. Heute glaubt man, durch Cytostatica die unspezifische Resistenz des Körpers steigern zu können. Dies konnte für Trisäthyleniminobenzochinon im Tierexperiment gezeigt werden (EGER u.M.).

Um ein Angehen von Kleinstabsiedlungen zu vermeiden sowie freie Tumorzellen in der Blutbahn zu zerstören, gab man Krebskranken prae- intra- und post operationem cytostatische Mittel im Sinne einer "kombinierten Behandlung" (DOMAGK) oder "Schutztherapie" (DRUCKREY, ROCKSTROH). Das Endziel dieser Zusammenarbeit aller Disziplinen der Medizin wird eine Operation unter "Cytostatikaschutz" mit anschliessender 1-2jähriger chemotherapeutischer Rezidiv-und Metastasenprophylaxe sein. (DOMAGK, KALLENBACH, LINCKE und MEYTHALER). Ähnlich der Heilstättenbehandlung bei Tuberkulösen plant man eine postoperative Nachbehandlung in entsprechend (z.B. spezielle Diät) eingerichteten Kurheimen (LÜHRS).

Erste klinische Ergebnisse dieser prae- und post-operativen Cytostaticabehandlung wurden bereits mitgeteilt.

DENK, KARRER und WURNIG sahen, dass die Absterbequote von Operierten unter chemotherapeutischer Nachbehandlung günstiger verlief. Nach 1 1/2 Jahren betrug die Überlebensrate 81% bei nachbehandelten, gegenüber 42% der n u r operierten Patienten bei Bronchialcarcinomen Stadium I und II (nach SALZER). Aus USA berichten HURLEY u.M. in einer ebenfall mehr als 5oo Krebskranke umfassenden Statistik über ähnliche Anfangserfolge der postoperativen Rezidivprophylaxe mit alkylierenden Substanzen. ADELBERGER konnte durch Chemotherapie die Zahl seiner nach einem Jahr lebenden Probethorakotomierten v e r d o p p e l n . Gleiches gilt für die Überlebensquote der wegen Lungenkrebs Resezierten nach 3 Jahren.



Endgültig können die bisher erschienenen Lanzeitergebnisse unter cytostatische Behandlung noch nicht bewertet werden. Vor kurzem wurde der Optimismus gegenüber neuartigen Krebsmitteln gedämpft. HENNE konnte keinen positiven Einfluss der cancerotoxischen Chemotherapie auf die Zahl seiner 5-Jahresheilungen erkennen. Von den meisten Autoren wird übereinstimmend hervorgehoben, dass alkylierende Medikamente die derzeit besten cytostatischen Substanzen sind und das Leben der Krebspatienten zumindest lebenswerter erhalten.

Alle diese Mittel haben Nebenwirkungen. Die Probleme der Knochenmarksdepression mit Leuko- Thrombo-und Erythropenie, gastrointestinale Störungen, Anorexie, Haarausfall, Muskelatrophie und Schwindelerscheinungn bei alkylierenden Substanzen sind bekannt. Viele Chirurgen bewegt ausserdem die Sorge, es könnten bei diesen Proliferationsgiften Störungen der Wundheilung auftreten. Diese noch offene Frage gewinnt erheblich an Bedeutung, wenn man die zunehmende Verbreitung der Cytostatica und ihre inzwischen durch Perfusionsmethoden ermöglichte höhere Dosierung denkt.

Man wird sich leicht vorstellen können, dass Gifte, die auf den Energiestoffwechsel oder die Nucleinsäuren von Tumorzellen einwirken, auch auf andere im Wachstum begriffene Zellen (Mausergewebe) einen Einfluss haben werden.

In vielen klinischen Erfahrungsberichten, die sich mit chemotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten der Krebskrankheit auseinandersetzen, kehrt stets die Formel wieder:" Wundheilungsstörungen wurden nicht beobachtet". Manchmal heißt es auch, " die Störungen der Wundheilung bei behandelten und unbehandelten Patienten waren gleich gross." Ähnliche Bemerkungen finden sich bei KÄSBAUER und BOGATSCH für A-blastomase und KRATZ für Trenimon.

Tierexperimentell blieben o h n e Einfluss auf die Wundheilung Mitomen und Endoxan (KALLENBACH). Gleichsinnig berichten KARRER und WURNIG über Mitomen und E 39. Durch thio-TEPA wurde die Wundheilung bei FARHAT u.M., RATH und ENQUIST n i c h t verzögert. CONN u.M. beobachteten keine ungünstige Wirkung auf die Wundheilung bei TEM.

Im Gegensatz dazu ergaben klinische Erfahrungen für N-Lost von CRUZ sowie Mc DONALD u.M., daß mit einer Infektanfälligkeit und erhöhter Blutungsbereitschaft bei cancerostatischer Therapie zu rechnen ist. Es werden sogar Todesfälle beschrieben. HAAS bzw. BECKER und HAAS, sowie SPIESSL - "Dekontamination des Operationsfeldes mit Cytostatica" - beobachteten Nachblutungen nach Operationen im Kopf-Halsbereich. WITTE sah Nekrosen im Wundgebiet.

Eine große Anzahl von experimentellen Untersuchungen zu dem Thema "Stören Cytostatika die Wundheilung" für alkylierende Mittel und Antimetaboliten sind bekannt. In der Hauptsache wurde die Wundheilung mittels Reißfestigkeitsversuchen (Druck- oder Zugbelastung) untersucht. Dabei soll sich eine außerordentlich starke Verminderung der Haltekraft der Narbenstreifen bei behandelten Tieren und damit eine grobe Verzögerung der Wundheilung in folgenden Arbeiten gezeigt haben.

Vor kurzem erst wies KEMMINGER für Cyclophosphamid#) eine Hemmung der Wundheilung bei Gastrotomiewunden von Meerschweinchen nach. STALEY u.M. berichteten auf dem Chirurgenkongress in Atlantik City 1962 über den Einfluß von 8 Antikrebsmitteln auf die experimentelle Wundheilung. 5-Fluoruracil, N-Lost (nitrogen-mustard)

+) Endoxan

Sarcolysin und Streptovitacin verzögerten den Aufbau einer reißfesten Narbe. Eine ungünstige Wirkung fehlte bei thio-TEPA, Cytoxan* und Psicofuranin. Sämtliche Versuchstiere nahmen an Gewicht zu, behandelte Tiere allerdings in geringerem Maße als unbehandelte.

Die oben beschriebenen aus der Literatur bekannten Resultate der klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen zu der Frage, ob Cytostatica die Wundheilung hemmen, weichen stark voneinander ab.

Der Ruf oder gar die Forderung nach Operationen unter Cytostaticaschutz scheint erst dann berechtigt, wenn genügend über die Einwirkung con cancerotoxischen Substanzen auf die verschiedenen Grössen der Wundheilung bekannt ist. Schliesslich handelt es sich dabei um ein biologisches Phaenomen, ohne das weder das Überleben des Einzelorganismus noch das Fortbestehen einer Tiergattung denkbar wäre (HARVEY).

* Endoxan

Die Frage wie und warum heilt eine Wunde ist so alt wie die Heilkunde selbst. HUNTER, PARÉund PAGET sollen die ersten gewesen sein, die sich wissenschaftlich mit der Wundheilung beschäftigt haben. Die Reihe lässt sich beliebig über HALSTED, BIER, DIEFFENBACH, FRÄNKEL, SAUERBRUCH bis zur SANDBLOM und HEGEMANN fortsetzen . Man sollte annehmen, bei solch machtvollem Antrieb hätte die chirurgische Biologie (TRINCKLER) entscheidende und rasche Fortschritte gemacht. Dem war nicht so. Seit MARCHAND's klassischer, bisher unübertroffener Beschreibung des Prozesses der Wundheilung vor gut 6o Jahren ist wenig Neues zur Aufklärung der Kräfte, die die Heilung bewerkstelligen, hinzugekommen.

Zwar sind die kinetischen und physikalischen Einflüsse bei der Wundheilung weitgehend erforscht, wie neuere, z.T. sehr umfangreiche Veröffentlichungen beweisen. (HARVEY 1949, SANDBLOM 1944 und 1953, HOWES 1954, HARTWELL 1955, ROSTOCK 195o, ALLGÖWER 1956, DUNPHY und EDWARDS 1956, HEGEMANN 1957, FLOREY 1958, JAMES 1958 BLOCK 1959, GILLMAN 1959, GRILLO 1959, SLOME 1959, Leitartikel im LANCET 196o, ZOLLINGER 1962).

Ältere Darstellungen über den Verlauf der Wundheilung finden sich bei MARCHAND (LIT), HOWES u.M., AREY (LIT), KIAER, LOEB, CARREL u.M., HAEBLER und v. GAZA.
Dass trotzdem wesentliche chemische und vor allem histochemische Fragen (WILLIAMSON) auf diesem Gebiet ungeklärt sind, wurde auf den letzen beiden Symposien 1959 in London und 1962 in St. Andrews (Schottland) deutlich. KÜHNAU hat dies auch bei seinem Vortrag " über die Biochemie der Wundheilung" auf dem Chirurgenkongress 1962 anklingen lassen.

Es ist erstaunlich, dass fast die gesamte Literatur über Wundheilung auf T i e r versuchen aufbaut. Der Wert solcher Untersuchungen sinkt beträchtlich, wenn man bedenkt, dassdie Voraussetzungen zur Wundheilung bei Mensch und Tier stark voneinander abweichen. Beim Standardversuchstier nimmt die Haut nie an der Wärmeregulation teil. Es fehlt das Unter-Hautfettgewebe, was von entscheidender Bedeutung sein kann. (Space-factor nach HARTWELL) Auf pharmakologische Reize reagiert tierische Haut kaum. Tiere sind ausgeprägt behaart, was beei Menschen nicht vorkommt.

Unter Wundheilung versteht man die möglichst vollständige Wiederherstellung einer Kontinuitätstrennung von Gewebe. Diese restitutio ad integrum im Sinne der regeneratio sensu strictiorii ist nur an den Epithelien der Haut und Schleimhaut möglich. Bei allen anderen, insbesondere bei höher differenzierten Geweben kommt es nach einer Verletzung zu einer Reparation. Diese kann manchmal einer Regeneration ähneln (HEGEMANN).

In unserer Untersuchung soll nur die Heilung per priman intentionem besprochenwerden. Sie geht mit direkter Vereinigung der Wundränder undohne nennenswerten Gewebsverlust einher (Hauptfaktor:Gewebsneubildung). Die Sekundärheilung,der Prozess also, der charakterisiert ist durch Gewebsverlust und Wundschorf über einem Granulationsgewebe, soll davon streng getrennt und unberücksichtigt bleiben (Hauptfaktor: Gewebskontraktion nach HEGEMANN) .

aus Lindner (1962) Morphologie der Wundheilung

Die Wundheilung ist zweifelsohne eine morphologischer Prozess (BLOCK). Verantwortliche Kräfte sind: Zellen, Grundsubstanz - ein organisiertes Protein, das auch bei der Entzündung vorhanden ist - und das Gefäßsystem. Einzelheiten zur Morphologie der Wundheilung finden sich bei LINDNER (z.B. Autoradiographie).

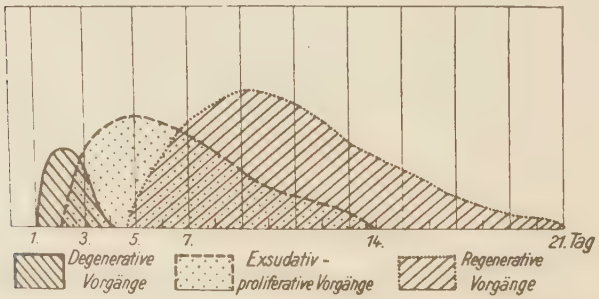
Vom Standpunkt des Pathologen ist die Wundheilung folgendermassen einzuteilen:

1. Degenerative Vorgänge und Leukocytenauswanderung
2. Exsudativ-proliferative Vorgänge (Zellmigratio
3. Regenerative Vorgänge mit definitiver Narbenbildung. Das Gewebe wird reißfest.

Parallel zum histologischen Bild ergaben Versuche über die Haltekraft einer Wunde bzw. Narbe folgende drei Stadien:

1. Latenzperiode bis zum 4. Tag (du NÖUY)
2. Rascher Zuwachs der Reißfestigkeit bis zum 7. und 8. Tag (HOMES).
3. Langsamer Anstieg bis zu einem Maximum, an dem Reißfestigkeit der Narbe sogar grösser sein kann, als die des umgebenden Gewebes.

(Angaben zur Wundheilungsgeschwindigkeit bei THOMSEN).



aus Rostock (1950) Die Wunde

Die Latenzzeit heißt bei ROBERTSON "lag period", bei CARREL "quiescent period" und LOEB verwendet als weiteres Synonym den Begriff "corresponding period".
Die RF* gibt ein annähernd exaktes Bild der verschiedenen Perioden der Wundheilung (HOWES u. HARVEY). Beim Einsetzen einer kontrollierbaren Variablen zeigt sie deren Effekt. Eine Eigenschaft, die für die im experimentellen Teil der Arbeit beschriebenen Untersuchungen von grundsätzlicher Bedeutung ist.

In jedem der oben gezeigten Stadien der Wundheilung kann durch die mannigfachsten Einflüsse eine Störung hervorgerufen werden. Ein Großteil dieser Möglichkeiten sind aus der Literatur bekannt.
Äußere oder lokale Faktoren, die die Wundheilung beeinflussen können:

a) Wundinfektion z.T. auf dem Boden von Haematomen und Nekrosen, sowie Fremdkörperreaktionen

b) mechanische Einflüsse wie Zugspannung, resultierend aus Standort und Form der Wunde

Bindegewebsalteration Denervation

örtliche Ernährung und Erytrocytenaggregation und lokale Oedeme.

c) iathrogene Maßnahmen wie Verbandmaterial, Nahtmaterial und Nahttechnik

Bestrahlung, Wiedervernähung von Wunden und humorale Einflüsse, wie Behandlung mit Embryonalsaft, Benzpyren, Lebertran, Blutextrakt und Sulfonamiden.

Ferner wirken sich auf die Wundheilung in irgendeiner Form folgende innere oder Systemfaktoran aus:

a) bestimmte Diät und Azidose

b) Mangelzustände, wie sie auch bei malignen Tumoren vorkommen können, z.B. Hypoproteinaemie Vitamin-C-Mangel und Methioninmangel

c) Dehydratation Hypoprothrombinaemie, wie sie z.B. bei Antikoagulatientherapie auftritt;

*In Zukunft wird für Reißfestigkeit die Abkürzung RF benützt.

d) Stoffwechselstörungen bei Pankreas-
Nebennieren- und Milzerkrankungen
e) Cortisongaben, Terpentinabscesse
f) "Stimulierung" durch Zweitwunden (Wundhormon)
g) Anabole Steroide, Histamingaben
g) Allgemeineinflüsse wie extremes Alter, Temperatur.

Man sieht an der Stelle einer Verletzung sind eine Vielzahl von zellulären, physikalischen und chemischen Kräften am Werk.
Vollständigere Angaben über örtliche und allgemeine Einflüsse bei der Wundheilung finden sich bei EDWARDS und DUNPHY, WILLIAMSON, HEGEMANN und ZOLLINGER. Arbeiten die sich zwischen 1901 und 1962 mit Faktoren, die die Wundheilung verzögern oder beschleunigen, befassen, sind in sehr übersichtlicher Weise bei LINDQUIST oder WAHLE zusammengestellt.

Der Vorgang ist ungemein "komplex" (ZOLLINGER). Wenn man vom Einfluss irgend eines Faktors auf d i e Wundheilung spricht, sollte man sehr zurückhaltend sein. Beispielsweise wenn die Wirkung von Proliferationsgiften auf die RF einer Narbe untersucht werden soll. Es wäre besser, von den Folgen eines Mittels auf e i n e der Komponenten der Wundheilung zu reden. Eine saubere Trennung ist deshalb so notwendig, weil es durchaus möglich erscheint, dass nur eine Grösse chemisch oder physikalisch verändert wird, während alle anderen normal voranschreiten. Eine exakte Unterscheidung ist aber bei RF-Versuchen nicht möglich. Man bleibt stets auf Überlegungen angewiesen. Bei der Wundheilung handelt es sich ja nicht um eine chemische Analyse, sondern um eine biologische Reaktion, die von der Konstitution der Organismus ebenso wie von den Fähigkeiten des überlebenden Gewebes abhängig ist.

Die Wundheilung ist ein zeitabhängiger Prozess. Auch heute sind ihre Meßmöglichkeiten begrenzt un wenig befriedigend. Die Einwirkung eines Systemfaktors z.B. bon Alkylantien hat man stets am einfachsten an der Haltekraft eines Narbenstreifens abgelesen. PAGET berichtete 1854 über die RF von wiedervernähten Sehnen. 1899 veröffentlichte CHLUMSKY eine Arbeit über die Wundheilung von Darmanastomosen, in der erstmals experimentell exakt mit den auch heute noch gebräuchlichen Methoden der Wundheilungsmessung - nämlich Zug- und Druckbelastung - untersucht wurde. Die Voraussetzung für Ermittlungen dieser Art liegt in der Anerkennung der Fibroplasie und der daraus resultierenden Kollagenstrukturen als Grundlage der Festigkeit einer Narbe. Anders ausgedrückt heißt das, die RF ist ausschließlich eine Funktion der Fibroblasten, ihrer Reife und des Kollagens. (HARVEY) Ihre Werte sollen die besten Indices für die Normalität der Wundheilung sein. EDWARDS u. DUNPHY sind der Überzeugung "the tensile strength is a quantitative measure of cellular proliferation".

Eine Vielzahl von Apparaten zur Wundheilungsmessung sind angegeben worden. Durch SANDBLOM's Monographie über "The Tensile Strength Of Healing Wounds" ist einerseits das Reißen eines Narbenstreifens mittels Gewichttensiometers als HOWES-Methode, andererseits das Zerspringen von Hohlkörpern mittels hydraulischen Druckes als HARVEY-Methode in die Literatur eingegangen. Eine einwandfreie Wundheilungsmessung ist mit diesen grob physikalischen Möglichkeiten nur schwer zu erreichen (HEGEMANN : Die RF stellt einen bei guter Nahttechnik in erträglichen Grenzen variablen Wert dar.)

HALEY und WILLIAMSON versuchten mit radioaktiv markierten thio-Aminosäuren (S^{35}, Strippingfilm und Emulsionstechnik) einen neuen Weg zu finden. Über erste Erfolge dieser Autoradiographie wurde vor kurzem von KINDLER berichtet. Andere Forscher versuchten die Wundheilung mit elektrischen Methoden zu messen (CAREY und LEPLEY). PISESKY u.M.

schalteten einen konstitutionellen Faktor, der bei der RF der Haut sicherlich eine Rolle spielt, aus, indem sie zunächst gesunde Hautstreifen zersprengten. Das Ergebnis wurde gleich loo% gesetzt. Dann wurde der Reißwert der experimentellen Narbe in einer Verhältniszahl hierzu ausgedrückt. Weitere Wundheilungsmessgeräte wurden von MEADE, CH ARNEY u.M., RAHM u.v.a. vorgestellt.

Nach EHRLICH solldie Chemotherapie den Wirtsorganismus nicht schädigen und doch den Erreger vernichten. Trotz der morphologischen und physiologischen (WARBURG) Unterschiede zwischen normaler und Krebszelle ist es vorerst nicht gelungen, ein selektiv cancerocid wirkendes Präparat zu entwickeln. Wahrscheinlich wird es einen solchen Stoff, der in gleicher Weise auf alle Geschwülste hemmend wirkt, auch niemals geben.

DRUCKREY kennt drei Möglichkeiten das Krebsproblem chemotherapeutisch anzugehen:

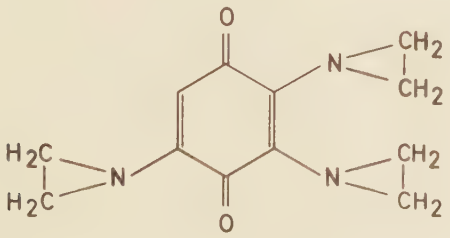
1. Cytostatica
2. Blockierung durch Antimetabolite
3. Hemmung der Zellvermehrung durch Cytostatica.

Zu letzteren Gruppen gehörten die ß-Chloraethylene (N-lost, N-oxydlost = Mitomen und Endoxan) Dimethansulfonoxyde (Myleran) Polyaethylenimine (TEM, thio-TEPa sowie E 39 und Trenimon). Wegen ihrer Eigenschaft freie Aminosäuren zu alkylieren, kurz alkylierende Substanzen genannt. Sie wirken ähnlich wie ionisierende Strahlen auf neoplastisches u n d normales Gewebe. Sie verursachen eine Stagnation der Mitosen, ein Zerbrechen der Zellnuklei und bewerkstelligen somit eine Zellzerstörung. Die Wirksamkeit der Aethyleniminopräparate wird durch Kombination mit Chinonen gesteigert.

Es ist durch MEIER und ALLGÖWER bekannt, dass sie z.B. bei Hühnerherzfibroblasten praemitotische Kernabschnürungen und Chromosomenhemmung bedingen.

Die wichtigste unter den verschiedenen Stoffwechselwirkungen der Aethyleniminochinone ist die Hemmung der aeroben Glykolyse. Bei Untersuchungen des Energiestoffwechsels (PÜTTER) zeigte sich, dass unter den geprüften handelsüblichen Cytostatica Trisaethyleniminobenzochinon* das glykolytisch wirksamste Mittel war. Es soll den Stoffwechsel der Geschwulstzellen an den Ribonukleinsäuren des Zellkerns vor allem am Nukeolus angreifend beeinflussen (BIERLING). Ein günstiger chemotherapeutischer Index, wie ihn DRUCKREY von jedem Cytostaticum fordert, soll gegeben sein.

Die Wirksamkeit des Trenimon steht nach vorn erwähnten in vitro und klinischen Versuchen ausser Zweifel. Über den Mechanismus kann noch nichts Endgültiges ausgesagt werden. Das Cytostaticum wirkt unmittelbar und rasch auf die Geschwulstzelle. Bereits nach 15 Minuten sind Frühreaktion z.B. Vakuolenbildung in den Nuclei der Zellen zu beobachten. DOMAGK erklärt, es genüge bereits 1/1000 der Cyclophosphamiddosis bei Trenimon, um den gleichen Erfolg zu erzielen. Chemisch handelt es sich um ein 2,3,5-Tris-aethyleniminobenzochinon (1,4) .



*Für Trisaethyleniminobenzochinon wird jetzt von den Farbenfabriken BAYER, Leverkusen, der Handelsname T r e n i m o n verwendet.

Experimenteller Teil:

Das Ziel vorliegender Untersuchungen war mit Reißfestigkeitsmethoden (Meßverfahren nach HOWES) zu überprüfen, ob Trenimon bei peroraler oder intraperitonealer Verabreichung die Haltbarkeit von standardisiert gesetzten linearen Primärwunden beeinflusst. Zweitwunden wurden zur Beobachtung einer möglicherweise verspätet einsetzenden Wirksamkeit des Cytostaticums gesetzt.

Lineare Wunden sind bei Wundheilungsversuchen leichter zu beurteilen, als flächenhafte Defekte, da diese verstärkt unkontrollierbaren, äusseren Einflüssen ausgesetzt sind. Nach den Untersuchungen von HEGEMANN können Hautwunden als pars pro toto für die gesamte Wundheilung des menschlichen Organismus gelten.

Trenimon wurde wegen seines raschen Wirkungseintrittes und seiner unmittelbaren Wirksamkeit gewählt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen sollen nach Mitteilungen von ADELBERGER, FRANZ, GERLICH, KNAUSS, KRATZSCH, LINCKE, MEYTHALER und RITTER geringer sein als bei anderen ähnlich wirkenden Substanzen. Wundheilungsstörungen wurden in der Klinik von LINCKE und KRATZSCH bei Trenimontherapie nicht beobachtet.

Über den Einfluss von Trenimon auf die Heilung von vernähten Primärwunden ist tierexperimentell bisher nichts bekannt geworden.
Zur Prüfung dieser Frage sollte den mit Trenimon behandelten Tieren eine lineare Hautwunde beigebracht werden. Nach 7-tägiger Heilung sollte die Narbe auf ihre RF geprüft werden.
Zunächst wurde das experimentelle Vorgehen und die Dosierung unserer alkylierenden Substanz im Einzelversuch erprobt. Dabei starben die Tiere an Überdosierung von Narkotika, Verätzungserscheinungen bei Magensondierung

und Darmperforationen bei intraperitonealer Injektion. Deshalb wurde eine Reihe von Voruntersuchungen angestellt, die der Standardisierung der Methode und der Vereinfachung dienen sollten. Diese sind mit Absicht ausführlicher als gewöhnlich beschrieben, da in den uns bekannten Arbeiten über Reißfestigkeitsversuche an linearen Hautwunden, ein solches Kapitel stets vermisst wurde.

Bereits die Auswahl der Versuchsobjekte erwies sich als schwierig. Das Spektrum der zu Wundheilungsversuchen verwendeten Tiere reicht von den üblichen Labortieren über Salamander (WEBER) und Alligatoren (EBELING) bis zu Schafen und Schweinen (HARTWELL, SCALES, WIKINGEN). Letztere erscheinen wegen ihrer weitgehenden Hautverwandtschaft mit dem Menschen als die geeignetsten Säugetiere für Wundheilungsuntersuchungen. Die schwierige Haltung, rasche Grössenzunahme, geringer Anzahl bei hohem Preis, sowie der hohe Reißfestigkeitswert der Hautwunden am 7.postoperativen Tag zwischen 4 und 6 kg (nach eigenen Messungen) verhinderten ihre Verwendung zu diesen Experimenten.
Die Wahl fiel auf Meerschweinchen als Versuchstiere. Als Standardlaboratiere sind sie weit verbreitet und leicht erhältlich, sowie anspruchslos in Pflege und Ernährung. Über ihre Physiologie ist mehr bekannt als bei den meisten anderen Versuchstieren. Eine Reihe von Wundheilungsversuchen an dieser Tierart sind aus der Literatur bekannt, so dass günstige Vergleichsmöglichkeiten bestehen. Weitere Vorteile sind die leichte Erkennbarkeit von dunklem Nahtmaterial auf heller Haut sowie ein relativ günstiger Hautaufbau (CARREL: " die Haut sitzt fester auf der Aponeurose als bei Hund und Katze"). LOEB behauptet beim Meerschweinchen gehe die Wundheilung "am schnellsten" vonstatten. Wie weit das richtig ist, soll hier nicht erörtert werden. HOWES und HARVEY sahen, dass die Wundheilung gemessen an der RF

von Hautwunden bei verschiedenen Tierarten stark variiert. CARREL und neuere Autoren wie HEGEMANN - "keine artspezifischen Eigenheiten bei der Heilungszeit" - bestreiten dies energisch. Sie sind der Meinung, alle Säugetiere haben die gleiche Heilungsgeschwindigkeit.

Ob Hungerzustände (BULLOUGH u.LAWRENCE) die WH stören oder nicht (HEGEMANN, HOWES u.HARVEY), mag dahingestellt bleiben. Auch der Einfluss von hochdosierter Proteindiät (CHARNEY) oder exessive Vitamin-C-Gaben (BOURNE) auf die Wundheilung steht bis heute nicht fest. Allein schon aus Gründen der Homogenität der Untersuchungen ist es wünschenwert, dass sowohl Versuchs- wie Kontrolltiere in gleicher Weise ernährt werden. Deshalb wurden zunächst Standardkosten verfüttert (RAUHEN). Die Tiere erhielten neben Brot, Körnern und Grünfutter - letzteres zur Deckung des Wasserbedarfes - stark rohproteinhaltige Futtermittel (Meerschweinchenkost 18% und Altromin 18,2%*) Es wurde auch ein Versuch unternommen, den Futterbedarf der Tiere ausschliesslich mit diesen Präparaten zu decken. Eine besondere Verbesserung z.B. höhere Gewichtszunahme bei kontinuierlicher Wägung gegenüber der sonst im Tierlabor üblichen gemischten Kost wurde nicht beobachtet. Die Tiere frassen aus unbekannten Gründen die Fertigpräparate nur ungern. Eine Standarddiät von im Einzelnen bekannter Zusammensetzung, wie sie in USA üblich ist, unterblieb deshalb. Die Tiere erhielten gleiche Mengen der gleichen Mischkost.

Am besten werden die Meerschweinchen in kleinen Gruppen (3-4 Tiere) mit gleichem Geschlecht und Gewicht gehalten. Die Tiere lebten in mit Torfmull ausgeschlagenen Hasenkäfigen, die alle 2-3 Tage gesäubert wurden.

*Meerschweinchenkost ist ein Präparat der LATZ-Spezialfutterfabrik in Euskirchen /RHdl.

Altromin wird von der Fa.Altrogge, Spezialfutterwerk Lage,Lippe, hergestellt.

Wir danken für die freundliche Überlassung der Versuchsmengen.

Der Raum besaß eine Klimaanlage, die während der gesamten Versuchszeit eine konstante Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit gewährleistete.
Der Rat von JAFFÉ, die Meerschweinchen in einem großen Koben unter Aufsicht eines Kaninchens zu belassen, hat sich nicht bewährt. Es kommt trotzdem zu Raufereien, was mehrmals zu Wundrupturen und Bisswunden führte. Im Gefolge dieser wurden auch Abszesse bemerkt. Ferner kann die Kaninchenräude übertragen werden.
Eine leider bei Meerschweinchen sehr häufige Erkrankung, der epidemische Nasenkatarrh, (Mortalität 6o-8o% nach KOCH) kann sich leichter ausbreiten. 15 Tiere starben an der nachfolgenden Pneumonie. Sobald die Tiere einen kranken Eindruck machten, wurden sie aus den Versuchen herausgenommen. Mehrfach zeigte sich, daß abseits liegende Abszesse die Wundheilung ungünstig beeinflussen. (CARELL, HEGEMANN).
Zur Kennzeichnung wurden mit eingestanzten Nummern versehene Metallclips verwendet. Sie lassen sich leicht in das Ohr der Tiere einstechen und können dann umgebogen werden. Heftpflaster mit aufgezeichneten Zahlen oder Farbmarkierungen sind zur Kennzeichnung unbrauchbar.

Am besten entfernt man die langen Rückenhaare der Meerschweinchen mit einer Haarschneidemaschine. Zur endgültigen Säuberung empfiehlt es sich, bei der Rasur der Haut zu bleiben. Enthaarungskreme*, von der eine Vereinfachung des technischen Vorgehens erwartet wurde, brachte keine besonderen Erleichterungen. Für die feinen Meerschweinchenhaare sind sie ungeeignet. Außerdem wurde das Mittel wegen einer möglichen Verfälschung der Versuchsergebnisse fallen gelassen. Es konnten nämlich dabei mehrfach Enthaarungen über längere Zeit bemerkt werden.

*Es wurde VEET, ein Produkt der Dae-Health Laboratories, Ltd. London, verwendet.

Das Nachwachsen der Haare im Operationsfeld könnte aber als eines der Kriterien für cytostatische Wirksamkeit (Proliferationsgift!) gelten. RAHM verwendet mit gutem Erfolg bei ähnlichen Versuchen ein Enthaarungspulver nach WINTZ. Da wir erst nach Abschluss unserer Arbeit von dieser Möglichkeit erfuhren, konnte sie nicht erprobt werden.
Nachdem BJÖRLIN gezeigt hatte, dass die WH gemessen an ihrer RF bis zu 30% bei Lokalanaesthesie (XYlocain, Procain und Monocain) insbesendere bei Adrenalinzusatz verzögert wird, kam diese Methode nicht in Betracht.
Ohne grossen Erfolg wurden intraperitoneal Chloralhydrat (KOCH) und Urethan (TRINCKER), das bei Kaninchen hervorragend wirkt, benutzt. Ein Versuch mit intravenöser Anwendung von Trapanal* als Narkotikum scheiterte an den ungünstigen Gefässverhältnissen der Meerschweinchen.
Die Äthernarkose scheint das Mittel der Wahl zu sein. Allerdings ist hierbei unbedingt eine Hilfsperson nötig. Besonders die schwereren Tiere sind ausserordentlich "ätherempfindlich", d.h. der Bereich zwischer der dosis therapeutica und dosis letalis ist nicht sehr gross.
Die Narkose ist einfach zu handhaben. Es genügt ein kleines Becherglas, in dem sich ein mit Äther getränkter Tupfer befindet. Der Behälter wird dem Tier so vor die Schnauze gebracht, dass noch genügend Luft bzw. Sauerstoff zuströmen kann. Zur Narkoseeinleitung eignet sich ein Eimer mit Deckel, auf dessen Boden mehrere mit Äether benetzte Mulltupfer liegen. Nach wenigen Minuten Aufenthalt in diesem Gefäss, und die Meerschweinchen lassen sich betäubt und ohne Schwierigkeiten auf dem Operationstisch festschnallen. Die vollständige Narkose kann sofort vorgenommen werden. Unangenehm bei Äther ist eine Salivation, die meist ohne besondere Bedeutung ist.

*Trapanal = 5 Aethyl-5-(1-methyl-butyl) thiobarbitursäure der Fa. Promonta- Hamburg.

Nach BILLINGHAM und RUSSEL sind "geringere" Infektionen bei den Wunden unvermeidlich. Eine besondere Besorgnis entfällt wegen der bekannten artspezifischen Resistenz der Tiere gegen Keime. Im Gegensatz zu SANDBLOM, der seine Tiere (Kaninchen) mit einer sterilen Kompresse verbunden hat, wurden keine Verbände angelegt. BARON, BREEDES, DANN, GLUCKSMANN, TANSLEY sowie HEGEMANN sind der Meinung, daß man experimentelle Wunden bei Tieren nicht bandagieren soll. Die Tiere werden dadurch nur verstört. Der Reparationsprozess wird nur verlangsamt. Wir haben uns bemüht, sehr sauber zu arbeiten und Infektionen zu vermeiden. Vielfach wird vorgeschlagen, Kontroll- und Versuchswunde am gleichen Tier zu setzen. Die Gründe liegen auf der Hand. Leider war das bei diesen Versuchen nicht möglich, da der Einfluß eines Systemfaktors und nicht die Wirksamkeit einer lokalen Behandlung untersucht werden sollte.

Um einen "Seitenfaktor" - wie ihn SANDBLOM gesehen hat, - auszuschalten, wurden jeweils die Erstwunden l i n k s und die Zweitwunden r e c h t s einen Zentimeter paravetebral direkt über dem angulus medialis caudalis scapulae unter weitgehender Beachtung der Asepsis gesetzt. Beim Meerschweinchen gelingt es erst nach einiger Übung, der gut verschieblichen Rückenhaut wegen, genau symmetrische Wunden anzulegen.

Aus zwei Gründen ist der topographisch genau festzulegenden Incisionsstelle besonderer Wert beizumessen. Einmal ist es bekannt, daß die Heilung in gut durchbluteten Bereichen, z.B. im Gesicht oder in besonderem Milieu, z.B. in der Mundhöhle anders vonstatten geht als in anderen Regionen des Körpers. Es besteht sicherlich ein direkter Einfluß zwischen Gefäßversorgung und Wundheilung.

Zum anderen haben Versuche an Tierhäuten ergeben, daß nur an bestimmten Stellen die RF konstant ist. SANDBLOM spricht von "Geographie der Haut". Es muß also darauf geachtet werden, daß bei verschiedenen Tieren stets die gleiche Stelle incidiert wird.

Ohne jemals bei den Versuchen ein Gefäß zu unterbinden, wurde das Augenmerk stets auf exakte Blutstillung gerichtet.

Haematome sind ofr Ursache von Wundinfektionen. Eine subtile Berücksichtigung der Unversehrheit des subkutanen Bindegewebes ist Voraussetzung für eine Einschränkung der Streuungsbreite bei Wundheilungsversuchen (BARON). Wichtig ist ferner die N a h t m e t h o d e . Wegen der enormen Elastizität der Haut ist das Platzieren von Einzelnähten in bestimmtem Abstand - in dem man dann die Streifen schneiden könnte - nicht möglich. Um dieser Schwierigkeit aus dem Wege zu gehen, wurde ein Nahtbank* entwickelt (s.Abb. 1 u 2).
Durch ihre Einkerbungen gewährleistet sie einen genau gleichen Abstand der Stichkanäle voneinander, sowie dieser vom Wundrand aus. Der überstehende Teil der Hautlefzen wird scharf mit dem Skalpell entlang dem Oberrand der Nahtbank abgetrennt. In dem Apparat steht die Wunde ohne Spannung. Die Nahttechnik spielt also keine Rolle. (BORGSTRÖM u. SANDBLOM, MORIAN, OLLINGER). Gleichzeitig wirkt das Gerät einer Inversion der Wundränder entgegen, was zu schlechten Reißergebnissen führen soll (SANDBLOM). Trotz neuerer Arbeiten über die Heilung von Primärwunden bei Menschen (GILLMAN, MEDAWAR) nach denen die Adaption der Wundränder für das Endergebnis in Bezug auf Festigkeit der Narbe ohne Wert sein soll, wurde auf sauberes Aneinanderliegen der Schnittflächen geachtet. Am ehesten geling dies, wenn die Wunde mit einer durch die Einkerbungen der Nahtbank fortlaufenden Naht verschlossen wird. Entsprechend den Versuchsergebnissen von LOCALLIO, CASALE und HINTON wurde ein Kunststoff** verwendet.
Bei dem Vorversuchen konnte nicht beobachtet werden, dass eine unterbrochene Naht (PRESTON) fester als eine fortlaufende gewesen wäre.

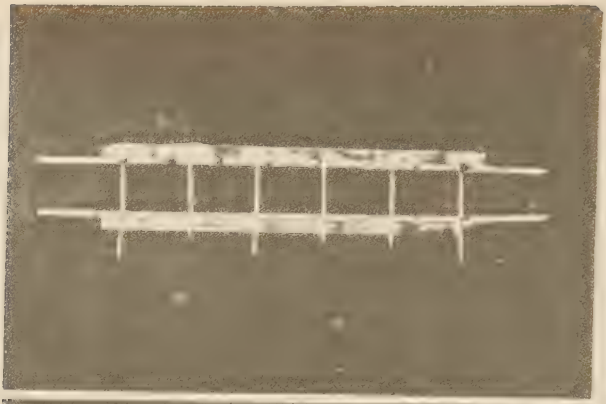
*Nahtbank und Schneidrechen wurden nach Angabe von der Fa.Lettenbaeuer, Erlangen, hergestellt.

**Als Nahtmaterial diente der Kunststoffaden oooo Supramid der Fa. Pfrimmer, Erlangen

Bei der Excision wurde die Fascie möglichst geschont (BARON). Ein rechteckiges 4 x 6 cm grosses Hautstück, in dessen Mitte die Narbe lag, wurde herausgeschnitten. Das Präparat wurde bis zur nachfolgenden Zerteilung auf einer mit physiologischer Kochssalzlösung durchfeuchteten Kompresse aufbewahrt.

Ähnliche Schwierigkeiten, wie die Standardisierung der Nahtweise machte das Zerschneiden der exstirpierten Narben in genau 1 cm breite Teststreifen. Versuche, die Narbe tiefzukühlen und in starrem Zustand zu schneiden, verliefen wege n der technischen Schwierigkeiten ergebnislos. Es würde dadurch zudem ein weiterer Unsicherheitsfaktor (starke Temperaturunterschiede) in die Versuchsserie eingeführt. Das Ausstanzen mit Testhanteln wie in der Lederindustrie üblich oder bei MEADE beschrieben, mißlang ebenfalls. Durch den Stanzdruck wird die Narbe dehiszent. Unbefriedigend warenauch die Ergebnisse mit einer von DOUGLAS angegebenen Methode. Es werden hierbei 2 Skalpelle parallel im Abstand von 1 cm miteinander verschraubt. Man kann mit diesem nunmehr zweischneidigen Instrument nur wenige Teststreifen gewinnen.
Am gewebeschonensten arbeitet man mit einem von uns sogenannten "Schneidreichen" (s.Abb. 3).Ohne nennenwerte Narbenalteration gelingt es, 4 gleichbreite Hautstücke zu erhalten. Die Borke auf der Narbe sollte nicht entfernt werden. Wie in Vorversuchen festgestellt werden konnte, ändern sich dadurch die Reißwerte. Die fortlaufende Naht wird an den Narbenenden zwar durchtrennt, aber im Teststreifen belassen. ALRICH und LEHMANN sind der Meinung, dass hierdurch die RF der Narbe nicht beeinflusst wird.

Die Teststücke werden zwischen besonders gezahnte Backen von Klemmen eines nach HEGEMANN modifizierten Tensiometers gespannt (s.Abb.4). Diese Backensollen das Verrutschen der feuchten, schlüpfrigen Hautstreifen verhindern. Dies gelingt bei Meerschweinchenhaut ohne weiteres. Bei Versuchen mit Schweinehaut (RF der 1 cm breiten Narbe 4-6 kg) mussten zur weiteren Befestigung der Präparate



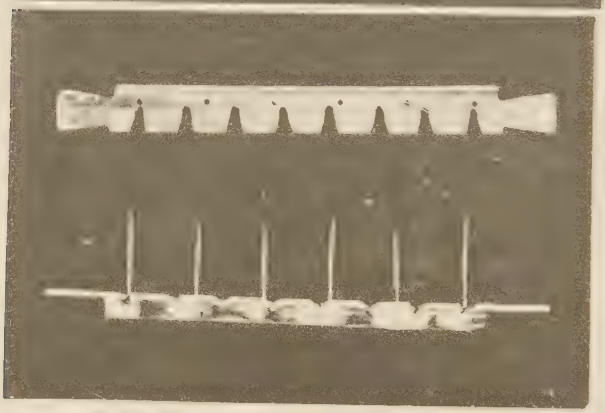


Abb. 1 und 2 : die "Nahtbank"

Abb. 3 : der "Schneidrechen"

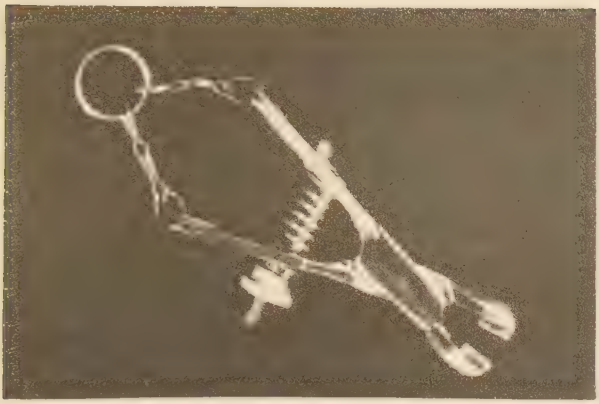


Abb. 4 : Klemme mit gezahntem Maul

Abb. 5 : Temsiometer mit fließendem Kugelschrot

Stahlnadeln durch eigens gebohrte Kanäle in die Backen der Klemmen hindurchgetrieben werden.
Das exakte parallele Einspannen von Narbenlinie zu Klemmenmaul ist von großer Wichtigkeit. Durch einseitig wirkenden Zug können die Reißwerte leicht verfälscht werden. Bei dem Einspannvorgang gilt es sehr vorsichtig und sorgsam zu verfahren. Mangelhafte Reißwerte sind oft das Ergebnis zu wenig achtsamer Behandlung der Präparate.
Zunächst wird die Narbe dem Zug eines leeren Plastikbehälters ausgesetzt, der vorsichtig an die untere Klemme angehängt wurde. Der Abstand zwischen Klemme und Narbe beträgt konstant o,5 cm.
Das Gewicht des Plastikbehälters vergrößert sich durch Stahlkugelschrot, welches vom Augenblick des Anhängens an mit konstanter Fließgeschwindigkeit (1,8 kg/Min.) in den Behälter strömt. (s.Abb.5)
Nach dem Durchreißen des Prüfstückes wurde das Gewicht des Kessels zusammen mit dem der unteren Klammer auf einer Neigungslaufgewichtswaage mit einer Höchstlast von 1o kg auf 5 gr genau ermittelt. Dieses Gewicht wurde nach üblichem Brauch "Reißfestigkeit der Wunde" genannt. Physikalisch korrekt müßte eine Kraft P bestimmt werden, die in Kilopond auszudrücken wäre. Aus Vereinfachungsgründen wurde eine solche Rechnung unterlassen.
Ähnlich der "Reißfestigkeit der Wunde" sind auch in anderen Bereichen, die sich mit der Prüfung von Materialien auf Zugfestigkeit befassen, eigene Begriffe üblich. Beispielsweise spricht man in der Papierindustrie von "Reißlänge in Metern". Die Metall-Industrie misst Zugbelastung in "Kilogramm pro mm^2. Genau wie Schweißnähte bei Metall- oder Klebepunkte bei Kunststoffolien stellen Narben in einem Hautstreifen einen locus minoris resistentiae dar.
An Hand des abgebildeten Diagrammes kann man die Komponenten (Vordehnung, Prüfdauer usw.) eines Reißvorganges gut verfolgen*. (Abb.6)

*Das Diagramm wurde auf einem Frank-Prüfgerät für Zugfestigkeit der Fa. Vereinigte Papierwerke Nürnberg geschrieben, das uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt worden war.

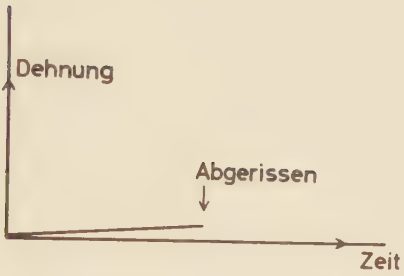
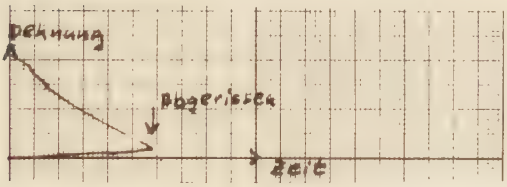


Abb. 6 : Diagramm über den Reißvorgang



Original zu obigem Diagramm

Auf der Zeichnung wird deutlich,dass beim Normalfall das Teststück mit einem Ruck abreißt.Streifen,bei denen, das nicht geschah,wurden aus dem Versuch entfernt.Sie vergrößern zu stark die Streuung der Werte.
Ein Unterschied zwischen mehr cranial oder mehr caudal gelegenen Narbenanteilen konnte nicht beobachtet werden. Manchmal entstand der Eindruck,daß endständige Prüfstücke stärker belastbar waren als solche,die aus dem mittleren Anteil der Narbe stammten.Die Ursache ist möglicherweise in einer besseren Gefäßversorgung (hier von drei Seiten aus) zu suchen.

Auf die Schwierigkeit genau gleichbreite Hautstreifen zu schneiden und auf den Grund warum dies so wichtig ist,wurde bereits vorn eingegangen.Ein ähnliches Problem bietet die D i c k e der Haut.Die Hautdicke ist von der Natur vorgegeben.Die Annahme,daß die Dicke ,der an symmetrischen Stellen bei gleichgewichtigen Tieren entnommenen Haut gleich ist,bildet die Voraussetzung für Reißversuchsserien.Manchmal drängt sich die Frage auf,ob die Haut der Tiere an jenen Stellen wirklich gleich dick und damit vergleichbar mit anderen Streifen ist.Bereits 1/10 mm Abweichung wirkt sich auf die zu belastende Fläche entsprechend im Quadrat aus,d.h.wenn man den Ideal-Streifen - nämlich 10 mm breit und 1 mm dick - annimmt,beträgt die zu prüfende Fläche nicht mehr 10 mm^2 sondern bereits 11 mm^2.Über eine mittlere Abweichung von 100 - 200 g bei Reißwerten zwischen 600 und 800 g,die auch von anderen Autoren (BOURNE) beschrieben wird,muss man sich dann nicht wundern.

Chirurgisch besonders wichtig ist die Frühbelastbarkeit einer Wunde.Frühzeitige Bewegungsübungen gelten als gute Thrombose- und Embolieprophylaxe.Nach 7-tägiger parenteraler Ernährung sollten Anastomosen im Gastro-Intestinaltrakt belastbar sein.Die meisten Wunddehiszenzen tre-

ten am 7. postoperativen Tag auf.(JENKINS)Aus diesen Gründen wurde der "7.Tag" als Prüfungszeitpunkt unserer Narben gewählt.Ähnlich wie schon 1929 HOWES u.M. waren unlängst CONN,LEB und HARDY der Meinung ,daß dem 7.Tag eine besondere strategische Bedeutung im Verlauf der Wundheilungskurve zuzumessen sei.Der 7. Tag liegt auf dem Teil der Kurve,der steil ansteigt.Jede Verzögerung der Fibroplasie wird mit größerer Bestimmtheit an diesem Tag entdeckt als zu einer früheren oder späteren Phase. Dieser Termin ist also wichtig vor allem im Hinblick auf die Meinung,daß Proliferationsgifte besonders auf die Fibroblasten wirken sollen.Ferner bietet dieser Zeitpunkt die Möglichkeit zu Vergleichen mit ähnlichen Arbeiten über den Einfluß von Cytostatica auf die Wundheilung. (FARHAT et al)

Um den Einwand am 7.Tag sei eine Wunde noch nicht genügend fest und homogen verheilt zu entkräften,wurden Reißversuche am 10. und 12. Tag vorgenommen.Auch hier konnte eine deutliche Abweichung der einzelnen Reißwerte untereinander gesehen werden.Es besteht also kein Anlass die Wunden zu einem späteren Zeitpunkt zu prüfen.

KALLENBACH ist der Meinung,man müsse bei Untersuchungen über Cytostatica darauf achten,wie die Tiere auf k l i n i s c h e Dosen des Mittels reagieren.Ein klareres Bild erhält man nach unserem Dafürhalten,wenn man im Tierversuch über den für die Klinik angegebenen Werten bleibt. Ohne brauchbares Ergebnis blieben Experimente mit praeoperativer (3Tage je 0,02 mg per os) und excessiver postoperativer Behandlung mit Trenimon (2 Tage "Stoßdosis" von 0,03 mg per os).

Gewarnt durch die Veröffentlichung von RATH und ENQUIST, die bei thio-TEPA keine Wundheilungsverzögerung sahen und annahmen dieses Ergebnis beruhe auf der Art wie das Mittel gegeben wurde, - einmalige Höchstdosis nur am Opera-

tionstag -wurde die postoperative Langzeitbehandlung mit täglich gleichbleibenden Einzeldosen als Arbeitsprinzip ausgewählt.Eine Steigerung der cytostatischen Wirkung konnte durch Fraktionieren der Dosis (BROCK) im Vorversuch nicht erzielt werden.Ein Kumulationseffekt für Tris, wie ihn DESPREZ et al. für Cyclophosphamid* vermuten, scheint auszuscheiden.Die Frage welche Dosierungsart für die cytostatische Wirksamkeit günstiger ist - hoch und kurz - oder - lang und niedrig - konnte nicht näher untersucht werden.

Das Mittel wurde auf zwei Arten den Tieren beigebracht. Einmal wurde es über eine Magensonde verabreicht,ausserdem wurde es intraperitoneal injiziert.Ein besonders Lösungsmittel ausser der vorgeschriebenen Menge steriler physiologischer Kochsalzlösung erübrigte sich.Trenimon muß sofort nach dem Auflösen verwendet werden.

Mit einem gleitend gemachten PVC-Katheter im Lumen 2 mm in der Länge 80 mm messend wurde der Oesophagus der Tiere sondiert.Dies gelingt umso leichter,je besser der Kopf fixiert ist.Der Unterkiefer der Meerschweinchen wird dabei gleichzeitig mit Daumen und Zeigefinger nach vorn geschoben.Bei allzu starrem und unphysiologisch gebogenem Magenschlauch kommt es häufig zu Perforationen der Speiseröhre.Dies ist bei genügender Geduld und einiger Übung des Operateurs vermeidbar.Das Aspirieren von Magensaft war nur selten möglich.pH-Messungen brachten leider keine einheitlichen Ergebnisse.In der Literatur war nichts über den pH-Wert des Magensaftes der Meerschweinchen zu finden.Im sauren Milieu ist eine Polymerisation des Mittels und damit verbundene Unwirksamkeit möglich. Für ähnliche Körper ist dies von MEIER bereits beschrieben worden.

*ENDOXAN der ASTA-Werke, Brackwede/W

Wesentlich schonender und trotzdem in der cytostatischen Wirksamkeit sicherer ist die intra peritoneale Verabreichung. Man geht etwa 1 cm unterhalb des durch einen Haarwirbel kenntlichen Nabels ein. Zur Injektion wird eine 2 cm^3 Glasspritze mit einer 12 er Kanüle benutzt. Das Tier wird im Hasenhandgriff, also mit herunterhängendem Kopf in der linken Hand gehalten. Vor der Applikation empfiehlt es sich, einen Teil der Bauchhaare mit der Haarschneidemaschine zu entfernen und die Einstichstelle zu desinfizieren. Bei diesem Vorgehen kamen bei zirka 9o Bauchdeckenpunktionen nur 4 mal tödliche Darmperforationen vor. Und zwar sowohl bei Versuchstieren, als auch bei mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Kontrollen.

Das histologische Erscheinungsbild einer Wunde gibt keinen Hinweis auf Ihre RF (BOURNE). Aus diesem Grunde wurde auf grössere feingewebliche Untersuchungen verzichtet. Bei einer Gruppe, die besonders deutliche Reaktionen cytostatischer Wirksamkeit zeigte, wurden obligatorisch Sektionen durchgeführt. Gleichzeitig wurden histologische Präparate der Narben und der makroskopisch besonders betroffenen Gewebe angefertigt. (Versuchsanordnung 14)
Bereits beim gesunden Meerschweinchen schwanken die Leukocytenwerte zwischen 5 und 15 ooo (KOCH). Eine deutliche Leukocytendepression liess sich auch bei den oben erwähnten Tieren nicht nachweisen. Naturgemäss wäre dies auch ausserordentlich schwierig gewesen. Ein solcher Befund stellt ausserdem keinen generellen Maßstab für die cytostatische Wirkung eines Krebsmittels dar (HACKMANN).

Das Gewicht der Tiere wurde täglich auf einer Neigungslaufgewichtswaage vor der ersten Fütterung morgens kontrolliert. Schwankungen zwischen einzelnen Gewichtsbestimmungen sind selten und betragen nie mehr als lo Gramm. Im Allgemeinen sollte ein gesundes, jüngeres Meerschweinchen in einer Woche lo - 15 g zunehmen.

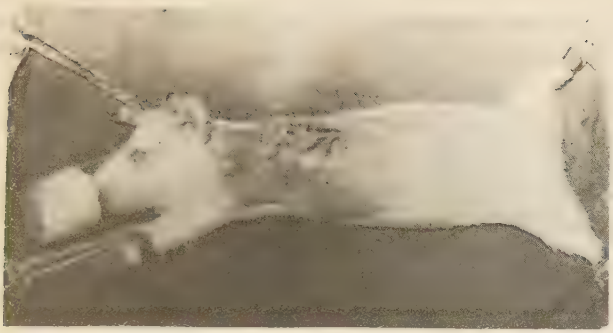
Seit einem Menschenalter wird der Einfluss von sogenannten "Nekro- oder Wundhormomen" auf die Wundheilung diskutiert. (v.GAZA, LORIN-EPSTEIN, FRÄNKEL, KIAER, YOUNG) SANDBLOM will eine Erhöhung der RF um 46 % bei Zweitwunden auf dem Boden einer derartigen Stimulierung gesehen haben. SAVLOV und DUNPHY sahen keine Förderung der Wundheilung durch Zweitwunden. TRAUT hat eine Zunahme der RF nach Wiederholten Incisionen bei Kaninchen beschrieben. Auch bei uns entstand der Eindruck, dass Zweitnarben eine höhere RF als Erstnarben haben. Da dieser Faktor bei Versuchs- und Kontrolltieren in gleicher Weise zu erwarten ist, wurde die hypothetische Grösse "Wundhormon" (vergleiche KÜHNAU) ausser Acht gelassen.

Material und Methode.

Für die Untersuchungen wurden weibliche Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 35o und 5oo gr ausgewählt . Die Tiere wurden unter gleichen Lebens- und Ernährungsbedingungen in einem mit einer Klimaanlage versehenen Raum gehalten. In einigen Fällen waren nach Angabe des Züchters Versuchs- und Kontrolltiere vom gleichen Wurf. Der verschiedenen Beibringungsweise des Cytostatikums entsprechend, wurden die Tiere in zwei Abteilungen unterteilt. Die zugehörigen Kontrollen erscheinen als Nebengruppen.
Die G r u p p e A erhielt Trenimon per os über eine Magensonde. Die Kontrollen wurden in gleicher Weise mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt.
Die G r u p p e B wurde mit dem Mittel intra peritoneal gespritzt. Bei den zugehörigen Kontrollen wurde entsprechend physiologische Kochsalzlösung verabreicht. Über die chemische Zusammensetzung und die cytostatische Wirksamkeit von Trenimon wurde bereits im allgemeinen Teil gesprochen.
Bei jedem Tier der Kategorie A und B wurden sowohl Erst- als auch Zweitwunden gesetzt.
Bei der Abteilung A wurde zwei Tage v o r der Operation mit der Zuführung von o,2 mg Trenimon pro kg/KG begonnen und dies bis zum 7. postoperativen Tag fortgesetzt. Die Tiere der Gruppe B erhielten Mengen von o,o25 mg bis o,o5 mg des Mittels pro kg/KG und Tag. Das Medikament wurde täglich von Operationszeitpunkt an verabreicht. Die einmalige Dosis von o,5 mg pro kg/KG intra peritoneal wirkt bei Ratten bereits als LD_{50} .
(Siehe BAYER-Mitteilung über Trenimon D 42-692/3194 Tabelle 2, Seite 36.)

Insgesamt erhielten die Tiere der Gruppe A 1,8 mg Trenimon per os und die der Gruppe B mindestens o,21 mg intra peritoneal verabreicht.

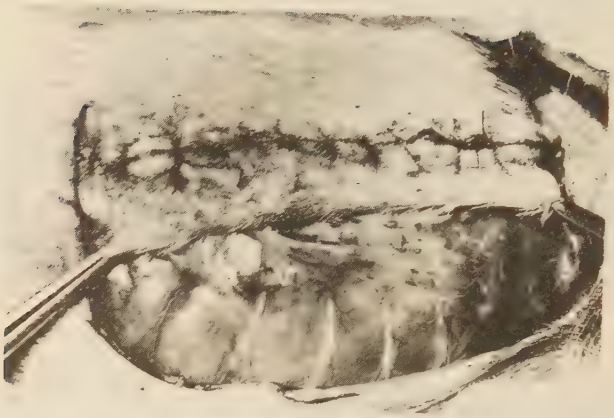
Eingehende Überlegungen, technische Einzelheiten sowie insgesamt eine Begründung der folgenden z.T. neuartigen Methode finden sich im Kapitel Vorversuche der vorliegenden Arbeit. Es wurde stets von dem gleichen Untersuchern operiert, die RF gemessen und das tägliche Gewicht kontrolliert.
In Äthernarkose wurden die Meerschweinchen auf einem mit Gummizügen versehenen Kleintieroperationstisch in Bauchlage fixiert. (Bild 1) Nassrasur, Entfettung der Haut, Desinfektion und sterile Abdeckung des Operationsfeldes schliessen sich an. Unter weitgehender Beachtung aseptischer Kautelen wurde etwa zwei Zentimeter paravertebral über dem Angulus medialis scapulae eine ca 5 cm lange lineare Wunde in die Rückenhaut unter strengster Schonung der Fascie geschnitten. Die Fixation der beiden Wundlefzen geschieht durch die Nahtbank (Bild 2). Durch die Einkerbungen des Apparates wird eine standardisierte fortlaufende Naht mit Kunststoff (0000 Supramid) gelegt. Je eine Knopfnaht versorgt die Wundecken (s.Bild 3). Postoperativ wurden die Wunden täglich auf Infektionen oder Wundrupturen hin untersucht. Die Zahl der Tiere, die aus diesen Gründen aus dem Versuch genommen werden mussten, betrug etwa 2 %.
Am 7. postoperativen Tag wurde in Äthernarkose das Narbengebiet wiederum unter Schonung der Fascie exzidiert. (Bild 4 und 5)
Der wegen der Elastizität der Haut besonders grosse Gewebsdefekt musste chirurgisch versorgt werden. Am besten schließt man die Lücke durch Dreistichnähte, die eine rasche Deckung des entstandenen ovalären Bezirkes erlauben (Bild 6 und 7)



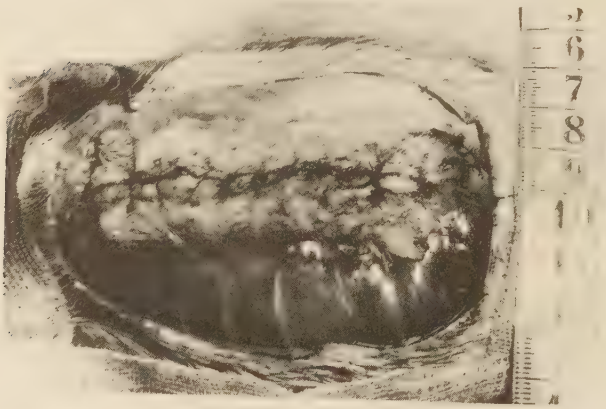
(1) Tier auf dem Operationstisch fixiert

(2) Anbringen der Nahtbank

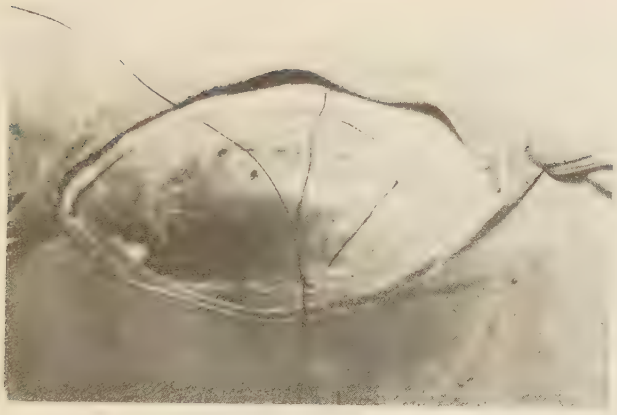
(3) Die Wunde ist verschlossen. Die Nahtbank kann wieder entfernt werden.



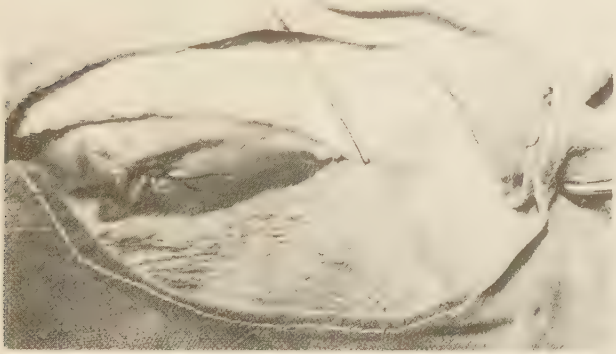
(4) Excision des Narbenareals am 7. postop. Tag



(5) Das Teststück noch unzerschnitten in situ



(6) Anlegen der Dreistichnaht



(7) Der große Defekt wird beim Knüpfen gut und schnell gedeckt

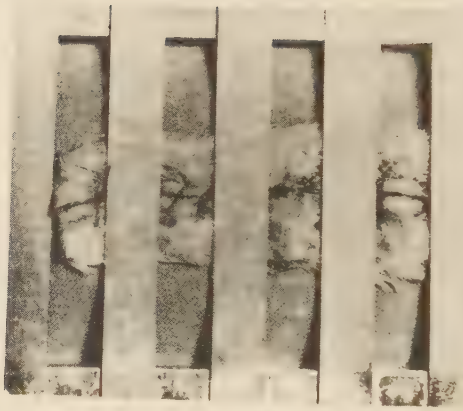
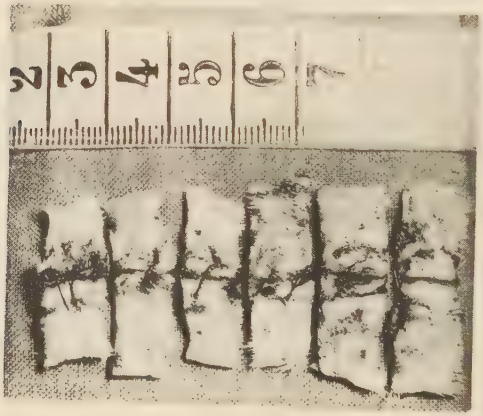


Bild (8) Der Schneidrechen ist aufgelegt



Bild(9) Fertige Teststreifen. Randstücke werden verworfen

Der zurückbleibende restliche Anteil des Excisionsschnittes wird durch Einzelknopfnähte verschlossen. Die im Anschluss daran entstehende Narbe lässt sich für RF-Versuche nicht mehr verwenden.

Nach einer Erholungszeit von 10-12 Tagen, in der die Tiere unbehandelt blieben, wurde symmetrisch auf der kontralateralen Seite die sogenannte "Zweitwunde" angelegt. Eigentlich handelte es sich um eine Drittwunde, denn die Excisionsnarbe bedingt ebenfalls einen Wundheilungsvorgang. Vor dem Ausschneiden dieser Wunden am 7. postoperativen Tag wurden die Tiere mit einer Überdosis Äther getötet.

Aus den exzidierten Gewebsstücken wurden mit dem Schneidrechen (s.Abb.3, sowie Bild 8 und 9) 4-5 gleichmässig breite Streifen entnommen. Die Fäden wurdennicht entfernt. In noch feuchtem Zustand wurden diese Hautstreifen mit grosser Vorsicht in festgelegtem Abstand zwischen die Backen von zwei Klemmen eingespannt (s.Abb.4) Danach wurde die Narbe in einem Tensiometer bis zum Zerreißen belastet. (s.Abb.5) Das Gewicht, in dem als Zugkraft wirkenden Plastikbehälter steigt linear durch einen konstant fliessenden Strom von Stahlkugelschrot an. Die Kraft, die zur Ruptur der Narbe führt, wird "Reißfestigkeit der Wunde" abgekürzt RF genannt.

Mit den gefundenen 4 - 6 Werten pro Einzelnarbe konnte eine Gauss'sche Verteilungskurve der Gesamtpopulation einer jeden Untergruppe aufgestellt werden.
Dabei wurde folgendermassen vorgegangen. Zunächst wurde die Summe der Zerreißwerte ($\sum_{1}^{N} x_i$) und der Mittelwert $\bar{x}$ ermittelt. Der Reißwert in Gramm

wurde x_i genannt. Als nächstes wurde die Summe der Fehlerquadrate.

$$S_{xx} = \sum (x_i - \bar{x})^2$$

und die Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{S_{xx}}{\nu}}$$

berechnet. Dabei bedeutet $\nu = N - 1$ den sog. Freiheitsgrad. Ein geschätzter Mittelwert (μ) ergibt den t-Wert des sog. Student-Testes.
2 P bezeichnet die Vertrauensgrenzen bei zweiseitigen Untersuchungen, d.h. bei Verteilungen, die beiderseits des Maximums Werte besitzen.

$$2\,P = \frac{\text{beiderseitiger Ausschuß}}{\text{Gesamtmenge}}$$

(2 P = 0,20 bedeutet also, daß beiderseits 10% der Werte als Ausschuß betrachtet werden müssen.)
Die Student-Tabellen ergeben für 2P und ν einen t-Wert, der die Signifikanzschranke für die betreffende Verteilung darstellt. Für diese Untersuchung wurden die "Documenta-Geigy"-wissenschaftlichen Tabellen benutzt.
Das berechnete t muss annähernd dem t der Tabelle sein, wenn die vorliegende Verteilung signifikant sein soll.

Ergebnisse:

Die Ergebnisse sind an Hand der folgenden Tabellen dargestellt. Untenstehende Übersicht zeigt die Verwendung des Tiermaterials. Sämtliche Erst- und Zweitwunden wurden am 7. postoperativen Tag auf ihre RF geprüft.

	cytostat. Beh.	Erstw.	Zweitw.	
A	Ma-Sonde	35	18	32 W. Vorversuche
	ohne	53	19	125 (109) W.
B	i.p. Injektion	36 °	21 °	
	ohne	8	7	72 (64) W.
				insges. 229 W.

ohne - jeweils m. NaCl 0,9 %-Lösung
Zahl in Klammer - statist. ausgewertet an ca. 150 Tieren

A - 0,2 mg kg/KG Trenimon
B - 0,04 mg kg/KG Trenimon
° - 0,025 mg kg/KG bei 17 Tieren
° - 0,03 mg kg/KG bei 9 Tieren

Gruppe A

Es wurden 109 Erst- und Zweitwunden dieser Gruppe ausgewertet. Als Beispiel seien einige wahllos heraussgenommene Reißwerte aufgeführt.

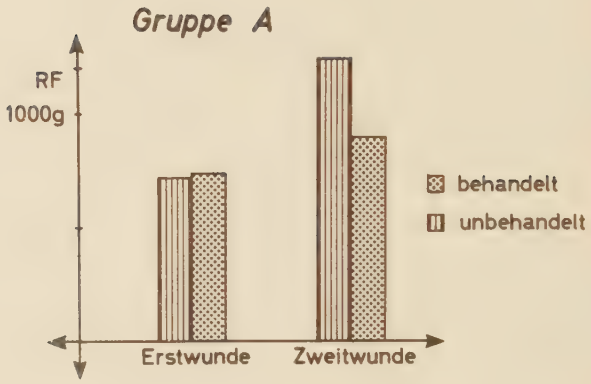
Erstwunden:

Versuchstier				
	unbehandelt			
13	485	595	610	540
20	345	405	505	395
32	865	680	1100	935
39	870	750	760	1200
	behandelt			
25	550	610	590	420
30	875	770	905	1100
58	715	860	695	740
64	555	810	710	695

Zweitwunden

Versuchstier				
	unbehandelt			
25	805	1000	990	780
9	1285	1300	1310	1275
58	1395	1315	1410	1325
64	1040	1340	1385	1405
	behandelt			
2	1225	875	1075	1800
8	1090	945	860	740
10	1140	1040	865	655
22	1320	1250	1270	-

Bei der aus 175 Werten erstellten Summenfunktion ergab sich als Mittelwert $\bar{x}$ für die unbehandelten Erstwunden 7 3 3 g. Für die behandelten Wunden der gleichen Gruppe konnte der Wert $\bar{x}$ = 7 1 8 g aus 95 Einzelmessungen ermittelt werden.

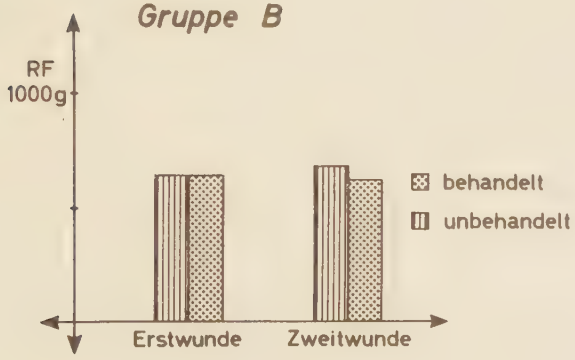


Die Zweitwunden rissen im Mittelwert bei den behandelten Tieren bei 8 9 3 gr und bei den unbehandelten bei 1 2 8 8 gr. Diese Angaben konnten rechnerisch gefunden werden*.
Der Unterschied beträgt demnach 395 gr zwischen den Mittelwerten der Erst- und Zweitwunden, was auf obiger graphischer Darstellung deutlich zu erkennen ist.

* Für die freundliche Unterstützung beim Ausrechnen der Tabellen sei den Herren von Kleiner und Hofmann von den Siemens Schuckert-Werken Erlangen, ABt. ZW 62) herzlich gedankt.

Gruppe B

64 Erst- und Zweitwunden wurden in dieser Serie untersucht. Bei den behandelten Erstwunden beträgt $\bar{x}$ 6 3 5 g . Es besteht keine Differenz zum $\bar{x}$ = 6 3 7 g der unbehandelten Tiere.
Für die Zweitwunden wurde ein mittlerer Reißwert von 6 8 7 g für unbehandelte Tiere bei einer Vergleichszahl von 6 2 2 g für behandelte errechnet. Bei beiden Kategorien konnte ein deutlicher zwei Tage postoperationem andauernder Gewichtsverlust bei Kontroll- sowie Versuchstieren festgestellt werden. Diese Abnahme wurde in der Regel bis zum 5. Tag nach der Operation wieder aufgeholt. Ein signifikanter Gewichtsverlust über die gesamte Zeit des Versuches konnte nur bei einer einzigen Anordnung[14] beobachtet werden. Hier verstarben auf Grund exzcessiver intra peritonealer Cytostatikaverabreichung (täglich o,o5 mg Trenimon kg/KG) sieben von vierzehn Meerschweinchen vor dem 8. postoperativen Tag.



Die nachfolgenden Gewichtsreihen stammen aus Gruppe B undsollen den soeben erwähnten bei Versuchs- und Kontrolltieren gleichermassen auftretenden postoperativen Gewichtsverlust aufzeigen.

Tier-Nr.	vor Op.	Op-Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.postop Tag
K 65	315	3oo	33o	335	32o	--	325	335	34o	345
K 77	32o	3o5	325	34o	32o	--	32o	33o	35o	345
V 6o	265	26o	27o	29o	23o	--	225	2o5	2oo	21o
V 63	34o	33o	35o	345	3o5	--	31o	3oo	295	3o5

K = Kontrolltier, Erstwunde, phys.Kochsalzlösung i.p.

V = Versuchstier, Erstwunde, o,o25 mg pro kg/KG Trenimon intraperitoneal injiziert.

Am 4. postoperativen Tag wurde das Gewicht nicht kontrolliert.

Einen Sonderfall stellt die bereits vorn wegen des bedeutenden Gewichtsverlustes erwähnte Versuchsanordnung 14 dar. Aus diesem Grund wird sie mit den sonst nicht erwähnten Einzelheiten vorgestellt. Es handelt sich um 5 Kontroll- und 14 Versuchstiere, deren Reißergebnisse nicht in die allgemeine Wertung aufgenommen worden sind.

Versuchsanordnung 14

Gewichtstabelle :

Erstwunden, o,o5 mg Trenimon intraperitoneal.

Vers. Tier	Op. Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.
K 152	495	-	45o	455	5oo	52o	52o
K 151	6o5	-	585	595	6oo	66o	67o
K 161	595	-	57o	57o	58o	6oo	6o5
K 167	6oo	-	575	57o	585	6oo	64o
K 168	555	-	545	545	58o	595	61o
159	65o	-	62o	615	63o	595	54o
158	68o	-	58o	585	65o	6oo	555
157	7o5	-	6o5	6oo	65o	6oo	+
156	58o	-	48o	485	54o	5oo	+
155	52o	-	48o	49o	48o	465	45o
154	835	-	74o	75o	76o	72o	+
154	61o	-	54o	53o	59o	58o	54o
162	615	-	53o	525	57o	54o	48o
163	66o	-	61o	62o	615	59o	63o
164	825	-	655	66o	68o	7oo	+
165	615	-	415	44o	5oo	51o	+
166	63o	-	55o	55o	55o	535	47o
169	52o	-	475	47o	5oo	5oo	45o
17o	65o	-	545	54o	57o	56o	51o

Reißwerte der Versuchsanordnung 14

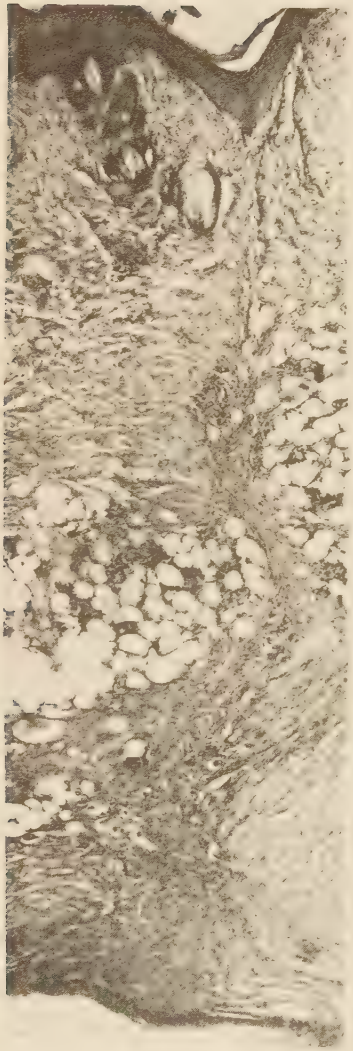
X 151	8o5	84o	78o	48o
X 152	225	38o	67o	41o
X 161	435	3[illegible]o	47o	51o
X 167	6o5	65o	875	58o
X 168	67o	63o	625	515
153	5oo	6[illegible]o	59o	55o
154	24o	2[illegible]o	115	-
155	48o	4o5	43o	5oo
157	43o	5[illegible]o	485	4o5
158	52o	65o	52o	63o
159	7oo	7[illegible]o	83o	1ooo
162	38o	[illegible]o	8[illegible]o	44o
163	47o	63o	7oo	43o
164	3oo	6[illegible]o	[illegible]6o	-
165	77o	7[illegible]o	57o	66o
166	33o	44o	35o	5oo
17o	42o	75o	43o	48o
163	nicht ausgewertet			

Bei mehreren Tieren wurden histologische Untersuchungen gemacht. Das mit Trenimon behandelte Tier 159 zeigte Zeichen des Rechtsversagens des Herzens in Leber und Lunge. Die Wundheilung war spärlich ausgeprägt und noch nicht abgeschlossen. Bei Tier 17o waren massive Pleuritis und bei Nr. 166 toxischer Myocardschaden Ursachen für den Tod. Es fanden sich bei all diesen Tieren bei der Sektion deutliche Herzbeuteltamponaden durch seröse Flüssigkeit. Leber und Milz waren feingeweblich ohne pathologischen Befund. Auch bei den letzten beiden Fällen war die Wundheilung verzögert.

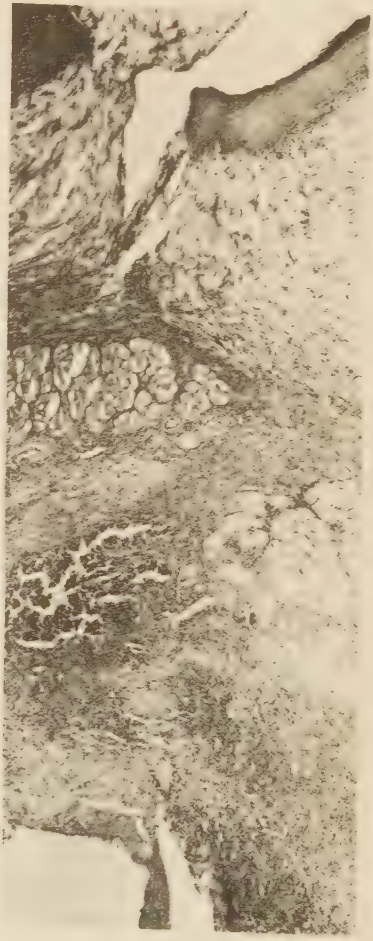
Diskussion

Bei der Durchsicht der Ergebnisse muss man fragen: 1. ob die Dosierung und Applikationsweise des Mittels richtig waren, 2. ob die Methodik der Reißfestigkeitsprüfung den Anforderungen einer exakten Wundheilungsmessung entspricht und 3. wie weit die Ergebnisse Allgemeingültigkeit haben.
Bei Tierversuchen gehen die Pharmakologen, wenn sie den Einfluss eines Medikamentes prüfen wollen, von der LD_{50} aus. Diese war für Meerschweinchen unbekannt, so dass sie zuerst bestimmt werden musste. Dabei Versuchsanorndung 14 mit o,o5 mg pro kg/KG Trenimon i.p. nach dem 6. Tag die Hälfte der Versuchstiere verstorben waren, schien die LD_{50} erreicht zu sein. Aus diesem Grunde wurde die Dosierung von o,o25 mg pro kg/KG und Tag als sicher wirksame Menge angesehen. Diese Überlegungen gelten für Gruppe B.
Bei der zuerst versuchten peroralen Anwendung des Cytostaticums mittels Schlundsonde stellten wir auf Grund des Verhaltens der Tiere fest, dass diese Applikationsweise nicht sicher wirksam war. Eine Kontrolle

Versuchsanordnung 14 :excessive Tris-Dosierung
fast $D\,L_{50}$



Narbe behandeltes Tier (153)
(Erstwunde)



Narbe Kontrolltier (152)
(Erstwunde, mit phys. NaCl-Lsg.
behandelt)

der zugeführten Menge ist zwar gut möglich, aber die Resorptionsverhältnisse im Intestinaltrakt sind noch weitgehend unbekannt. Einmal sind die Äthylen-iminobenzochinone gegen Magensäure sehr empfindlich (Polymerisationsgefahr) . Man beachte, dass Trenimon als dünndarmlösliche Kapsel im Handel ist. Zum anderen wurden die Tiere weitgehend mit Grünfutter ernährt, so dass eine von HOLZER und PÜTTER beschriebene antagonistische Wirkung von Nikotinsäureamid oder Ascorbinsäure (v.EULER) denkbar wäre.
Vergleicht man die Verhaltensweise der intraperitoneal mit Trenimon behandelten Tiere mit der der per oralen Gruppe, so zeigt sich, dass bei Gruppe B deutliche Reaktionen zu beobachten waren.

Bereits beim Studium der Wundheilungsliteratur erweckt die Vielfalt der zur Erzielung exakter Reißwerte angegebenen Verfahren den Verdacht, dass die damit gewonnenen Ergebnisse nicht befriedigen können. Auch informatorische Besuche bei staatlichen und privaten Prüflaboratorien verstärkten diesen Eindruck.* Trotz einer grossen Schwankungsbreite zwischen den Reißwerten der einzelnen Streifen müssen wir in Ermanglung besserer Festigkeitsprüfmethoden mit den auf unsere Art und Weise gewonnenen Ergebnissen arbeiten. Die Streuung der Einzelwerte wurde durch Messung von mindestens 4 Abschnitten aus jeder Wunde herabgemindert. Abhandlungen über die Wundheilung, die aus einer Narbe nur einen einzigen, 1 cm breiten Streifen berücksichtigen, halten wir für unsachgemäss. Mit einer Abweichung von $\pm$ 15% innerhalb der Ergebnisse einer Narbe liegen unsere Werte in dem aus der Literatur bekannten Schwankungsbereich der Methode.

* Max Planck-Institut für Biophysik (Doz.Dr.Wünsch) Münchner Material-Prüflabor der Vereinigten Papierwerke Nürnberg (Dr. Hilmer)
Prüflabor der Siemens Reiniger Werke Erlangen.
Prüflabor der Fa.Pfrimmer,Erlangen, (Herr Tauschinski)

Als Mindestforderung für die Zukunft gelten exaktere Nahtlegung und genaue Breitenmessung der Streifen. Vor allem sollte daran gedacht werden, dass es sich bei den Teststücken um dreidimensionale Streifen handelt, und deshalb auch der Querschnitt d.h. die Dicke bei Reißversuchen zu berücksichtigen ist.

Beim Vergleich der Versuchsergebnisse der Gruppe A und B fällt auf, dass insgesamt eine geringere Anzahl von Zweitwunden angelegt wurde. Dies ist durch inzwischen verstorbene Tiere begründet. Bei der Gruppe A gingen infolge von Oesophagusrupturen bei der Magensondierung, Aspirarationspneumonie sowie Narkosetod ca. 3o Tiere verloren. Bei der Gruppe B verstarben 15- 2o Tiere am 6. und 7. postoperativen Tag infolge einer allgemeinen exsudativen Diathese. Die eigentliche Todesursache war meist eine Pericarditis exsudativa und auf deren Boden die Herzbeuteltamponade. Der Tod ist wahrscheinlich auf eine Überdosierung des alkylierenden Mittels zurückzuführen. Bei dem ad exitum gekommenen Teil der B-Tiere fiel neben dem beschriebenen Gewichtsverlust eine allgemeine Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Unsauberkeit auf. Die Haare im rasierten Operationsfeld schienen langsamer als üblich nachzuwachsen.

Meist verlieren die Tiere durch den Operationsstress 2o-3o gr an Gewicht, die bis zum 5. postoperativen Tag wieder aufgeholt werden. (S.Tab. S. 38) In obigen Fall lagen die Gewichtsabnahmen zwischen 8o und 2lo gr, was auf der bekannten Nebenwirkung der meisten Cyto.-statica der Anorexie beruhen dürfte. Nur bei Versuchstieren, die über loo gr abgenommen hatten, liessen sich histologisch Wundheilungsstörungen im Sinne einer Verzögerung der Kollagenbildung nachweisen. Die Fibroblasten erschienen bei behandelten Tieren vermindert (s.Abb. S. 41a)

Es wäre zu erwägen, ob man der Anorexie der Tiere, die anscheinend die Wundheilungsstörung bewirkt, durch Gabe von anabolen Steroiden entgegentreten könnte.

Bei der Gruppe A war zwischen den behandelten und unbehandelten Zweitwunden ein deutlicher Unterschied in der mittleren Reißfestigkeit festzustellen. (S. Tabelle auf Seite 36) Eine stichhaltige Erklärung dafür fehlt. Die um etwa 5o % höhere RF der unbehandelten Zweitwunden der Gruppe A gegenüber den Erstwunden als Ausdruck eines hypothetischen Wundhormons anzusehen, widerstrebt uns umsomehr, als in Gruppe B der Vergleich zwischen den beiden gleichgearteten Kategorien fast normal ausfällt. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Zahl der unbehandelten Tiere in Gruppe B wesentlich kleiner als in Gruppe A war. Die Kontrolltiere für Zweitwunden bei Gruppe A bestanden z.T. aus besonders jungen Individuen. Da hier die "lag period" kürzer sein soll (HARVEY) ergibt sich für den 7. postoperativen Tag auch eine erhöhte Reißfestigkeit gegenüber älteren Meerschweinchen. Weiterhin könnte die höhere RF der unbehandelten Zweitwunden der Gruppe A auf innerhalb der Narbe gelegene Serome oder infizierte Stellen zurückgehen. Diese scheinen Ursache einer erhöhten RF zu sein, wie bestätigend zu TRAUT gefunden wurde. Man glaubt, dass dies durch eine erhöhte Durchblutung der entzündeten Stelle und den damit verstärkten Antransport von für die Wundheilung notwendigen Bausteinen erklärt werden kann. Bei den behandelten Erstwunden der Gruppe A ergab sich kein Unterschied zu den Kontrollen.

Über die bekannte Schwierigkeit Versuchsreihen mit Tieren und deren Ergebnisse für Klinik und Praxis zu interpretieren, braucht nichts gesagt zu werden.

Bei den vorliegenden Untersuchungen liess sich eine spezifische Wirkung des Trenimons auf die Haltekraft einerPrimärwunde, die fast ausschliesslich eine Funktion der Fibroblasten sein soll, (HOWES) nicht nachweisen. Die Tiere der Gruppe B wurden mit der hohen intraperitonealen Dosis von o,o3 mg pro kg/KG und Tag behandelt. Tris-Äthylenimonobenzochinon soll intraperitoneal fast ebenso rasch wie intravenös wirken.
Bei dem im Vergleich zu beim Menschen benutzten Werten enorm hohen Dosis von o,o5 mg pro kg/KG und Tag in Versuchsanordnung 14 (s.S.39 und 4o), kam es zu einer Reduzierung des Allgemein- und Ernährungszustandes der Meerschweinchen. Eine eklatante Verminderung der RF der Narben konnte auch bei den behandelten Tieren dieser Gruppe nicht beobachtet werden. Dies zeigt, dass die Wundheilung gemessen mit Reißfestigkeitsmethoden mit einer erstaunlichen Zwangsläufigkeit vor sich geht. Ihr Ablauf scheint stets optimal zu sein.

Zusammenfassung

Der theoretische Teil setzt sich an Hand der Literatur mit der Zweckmässigkeit einer prä- und postoperativen Cytostatischen Behandlung auseinander. Die heute gebräuchlichen Carcinostatica werden aufgeführt. Auf Grund des bisher bekannten Wirkungsmechanismus lässt sich ein Einfluss auf die Wundheilung nicht sicher ausschliessen.

Die bisher bekannten Vorgänge bei der Wundheilung (Einfluss von Lokal- und Systemfaktoren) und deren Messung werden erörtert.

Im experimentellen Teil wurde zunächst besonderer Wert auf die ausführliche Besprechung der Vorversuche gelegt. Deren Ergebnisse begründen das in Abweichung zu anderen Verfassern entwickelte neuartige operative und technische

Vorgehen. (Nahtbank, Schneidrechen) Trotz eigener methodischer Verbesserungen konnte die Prüfung der Wundheilung im Reißversuch nicht zu einem unbedingt sicheren und leicht reproduzierbaren Verfahren ausgebaut werden. Schließlich handelt es sich um die Untersuchung von organischem Material. Zur Klärung der Frage, ob Tris-Äthyleniminobenzochinon die Wundheilung stört, wurden Meerschweinchen lineare Hautwunden gesetzt. Vom Operationstag an bis zum 7. postoperativen Tag erhielten die Tiere das Mittel intraperitoneal oder peroral. Kontrollen wurden entsprechend mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt.

Die Excision des Narbenareals, das Zerteilen in 1 cm breite Streifen, sowie das Zerreißen derselben mit einem nach HEGEMANN modifizierten Tensiometer erfolgte am 7. postoperativen Tag. Den Tieren wurde nach einer einwöchigen Ruhepause unter gleichen Bedingungen eine zweite Hautwunde geschnitten und entsprechend wieder entnommen und untersucht. Dies Vorgehen sollte auch eine protahierte Wirksamkeit des Mittels sichtbar machen.

Die Auswertung der Ergebnisse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen mit Tris-Ätyleniminobenzochinon behandelten und unbehandelten Erst- und Zweitwunden bei peroraler wie intraperitonealer Verabreichung. Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen hat das geprüfte Cytostaticum den Wundheilungsprozess nicht verzögert. Eine Wundheilungsstörung im Hinblick auf die RF einer Narbe ist somit bei postoperativer therapeutischer Dosierung des Mittels in der Klinik wahrscheinlich nicht zu erwarten.

Für die Überlassung des Themas, die freundliche und tatkräftige Hilfe bei der Arbeit sowie für seine wertvollen Anregungen danke ich Herrn Dr.med. H.Schaudig sehr herzlich.

Meinen Dank möchte ich auch Herrn Prof. Dr.med. G. Hegemann sagen, der diese Untersuchungen wohlwollend und großzügig gefördert hat.

Literatur - Verzeichnis

Adelberger L., "Fortschritte u.Ergebnisse d.Lungenchirurgie" Mkurse ärztl.Fortbildung, 1o, 378, 196o

Adelberger L,, Fortbildungskurs d.badischen Ärztekammer 1961 Mannheim

Allgöwer M., "Cellular Basis of Woundhealing" 14o p.p., Thomas, Springfield, Ill., 1956

Alrich E.M. und Lehman E.P., "The Effect of Heparin on Woundhealing" Surg. etc. 87, 26 1948

Arey L.B. " Woundhealing" Physiol.. Rev., Baltimore, 16, 327, 1936

Arnold H., BOurseaux F. u. Brock N. "Neuartige Krebschemotherapeutika aus der Gruppe der cyklischen N-Lost-phosmaidester", Naturwissenschaften 45:64, 1958

Baron H., Diskussionsbemerkung zu Hegemann G., Langenbecks-Archiv 264:169-73, 195o

Baron H., "Voraussetzung und Möglichkeit der äusseren Penicillinanwendung in der Wundbehandlung Arzneimittelforschung Band 2, 569, 1952

Baron H., "Über Wundkinematik", Med.Monatsschrift Nr.1o, 1947

Baron H., "Standardization of Wound Textiles", Nature 175, 76o, 1955

Baron H., u. Vieten, "Wundregeneration und Strahlenempfindlichkeit" Congrès de la Société Internationale de Chirurgie, Mexico 1957

Bauer K.H., Archiv f.Klin.Chirurg. 163:563, 1931, u.Zentralbl. f.Chir. 59:2999, 1932

Bauer K.H., "Das Krebsproblem", Springer Verlag Berlin, 1949, zit. nach v. Euler

Baxter, H. Schiller u. Whiteside, "The Influence of Cortisone on Skin and Woundhealing in Experimental Animals", Plast. u.Reconstr. Surg. 7:24, 1951

Becher, W1, und Haas, E., "HNO -Beiträge zur Chemotherapie maligner Tumoren" Fortschr.d.HNO-Heilkunde 6, 126-64, 196o

Bierling, R. "Der Blutspiegelnachweis des Cytostaticum Tris im Gewebetest" Ther.Ber. (Bayer) 32, 242, 196o

Bierling, R., "Untersuchungen an Gewebekulturen mit Trenimon" Chemother. Probleme mal. Tumoren, 2.Colloquium über Cytostatica. 6.5.6o , F.Enke Verl.Stuttgart

Billingham R.E. und Russel P.S., " "Woundhealing with special Reference to the phenomenon of contracture in experimental wounds of rabbits skins". Ann.Surg. 144, 961, 1956

Björlin G., "The Influence of Local Anaesthetics on Living Tissue". Odontologisk Revy Vol 5, Suppl 2, Lund 1954
Block J.M. und Murphy J.C. "Effects of Nitrogen Mustard on mycosis fungoides" Arch.Path. 46,519, 1948
Block W., "Wundheilungsprobleme" Springer Verlag Berlin 1959
Borgström S. und Sandblom Ph., "Suture Technic and Woundhealing". Ann.Surg.144,970, 1956
Borgström S. und Sandberg N., "Gastrotomie Methodik", Ann.Surg. 151, 186, 1960
Botsford T.W., Surg. etc. 72:690, 1941 zit. nach Sandblom
Bourne G.H., "Effect of Vit. C Deficiency on experimental Wounds " Tensile Strengths and Histology". Lancet 246, 688, 194
Boyd, J.F. und Smith A.N., J.Path.Bact., 78, 379, 1959
Bullough W.S. und Laurence E.B., " A Technique for the Study of Small Epidermal Wounds". Brit.J.Exp.Path. 1957, 38/3, (233-77)
Burkert, H. Tumorsymposion der Asta-Werke, Brackwede 18.5.59
Caccialanza, P. und Tomassini M., "Gli steroidi anabollizanti nella cicatrizzasione delle ferite cutane sperimentali dell uomo" Minverva med. 51, 76, 3181, 1960
Carey L.C. u. Lepley D. jun. "Effect of continuos direct electric current on healing Wounds". Surg. For. XIII, 33, 1962
Carrel A. "The Treatment of wounds". J.A.M.A. 55:2148, 1910
Carrel A. und Hartmann A. " Cicatrization of Wounds" J.of exp. Medicine, Bd. 34, 24, 429, 1916
Carrel und Ebeling a.H. "Studies in Woundhealing" J.of exp.Med. 1921
Carrel A. u. Du Nöuy P., "Latent Period", J.of exp.Med. 1910
Charney J. und Williamson M.B. und Bernhart f.W. "An Apparatus for the determination of the Tensile Strength of Woundhealing" Science 105:396, 1947
Chèvremont M., Fréderic F.u.Baeheland E., "Contribution a l'étude de l'action cellulaire du Myleran", Bull Acadroy. Méd (Belg) 24, 141, 1959.
Chlumyky "Experimentelle Untersuchung über die verschiedenen Methoden der Darmvereinigung". Bruns Beitr. 25:539,1899
Cole W.H. und M. JAMA 155:1549, 1954
Conn I.H., Leb S.M. und Hardy, " Effect of nitrogen mustard and thio-TEPA on Woundhealing". S. Forum 8,80, 1957

Cruz E., Mc Donald G.O. u. Cole H. "Prophylactic Treatment of Cancer" The Use of Chemotherapeutic Agents to Prevent Tu Metastasis" Surg. 4o, 291, 1956

Dammann F. "Klinische u.bakt.Erfahrungen bei der Behandlung von infizierten Hautwunden mit einer Corticosteroid-Kanamycinsalbe", Med.Welt 47, 25o3-o8, 196o

Dann, L. Glücksmann, A. u. Tanley K., "The Healing of Untreated Experimental Wounds" Brit.Journ.Exp.Path. 22:1-9, 1941

Denk W., Karrer K. u.Wurnig P., "Über den Wert u.die Risiken einer postop.Chemother.malig.Tu.", Arznei Forsch. 11,233-38,1961

Desprez J.u. Kiehn C., "The effects of Cytoxan (Cyclophosphamide) on Wound-healing", 18. Mai 196o, Milwaukee, meeting of the Am.Ass. of Pl. Surgeons.

Documenta Geigy- Wiss.Tabellen 6.Aufl.S. 32-35, Heruasg. J.R. Geigy, AG Basel, Juni 196o

Domagh,G., "Die Chemotherapie der malignen Tumoren", Krebsarzt 13, 2, 1958

Domagh G., "Histol.Veränderungen an exp. u.menschlichen Tumoren nach Darreichung von Cytostatika." Deutsche med. Wochenschrift 81, 21, S. 8o1, 1956

Domagh, G. "Grundlagen u.Probleme einer Chemotherapie d.Krebses" Der Krebsarzt 12, 1 1957

Domagh G., "Sinn und Ziel einer chemotherapeutischen Prophylaxe vor Krebsoperationen", der Krebsarzt 15, 235, 196o

Douglas, D.M. in SLOME S. 62-76

Druckrey H.,"Möglichkeiten und Grenzen d. Therapie d.Krebses vom Standpunkt d.exp.Forschung" Dtsch.med.Wochenschrift 79, 1667, 1954

Druckrey H1,"Chemotherapie d.Krebses "Exp.Grundlagen, klinische Wochenschrift 33, 784, 1955

Dunphy E. Udupa K.N. und Edwards L., "Woundhealing, a new perspektive with particular Reference to Ascorbic Acid Deficiency" Ann. Surg. 144, 3o5, 1956

Edwards 1.C. u. Dunphy J.E." Woundhealing" Jujury and normal repair, New England Journal Med. 259:224, 1958

Edwards L.C. u. Dunphy J.E. "Woundhealing" Jujury and abnormal repair, New England Journal Med. 259, 1958, 275

Eger W., Kallenbach H. und Schattenfroh C., "Änderungen d.allgemeinen Resistenz des Organismus unter dem Einfluss von Endoxan, E 39 und Tris", Strahlenther. 119, H1, S. 142, 1962

Ehlers u. Hieronymi, "Wundheilung am Magen . Hormone", Langenbecks Archiv klin. Chirurgie 291, 67, 1959

Eichler, O., "Eine neue Substanz mit carcinolytischer Wirkung" Arzneimittel-Forschung 2, 359, 1952/53

Engell H.C. "Cancer cells in the blood", Ann.Surg. 149, 457, 1959

Euler, H.v. "Chemotherapie u. Prophylaxe d.Krebses" G.Thiame Verlag, Stuttgart, 1962

Farhat S.M., Amer. N.S. u. Weeks, " Effect of mechlarethamine hydrochloride (nitrogen mustard) on healing of abdominal wounds", A.M.A. Arch. Surg. 76, 749, 1958

Farhat S.M., Miller D.M. u. Musselmann, "Effect of thio TEPA (Triäthylenthiophosphoramid) upon healing of abdomial Wounds" A. M. A. Arch. Surg. 78, 729, 1959

Fast J., Nelson C. u. Dennis C., "Rate of Gain in Strength in Sutured abdominal Wall Wounds". Surg., Gynec. and Obst. 84,685, 1947

Findlay C.W. u. Howes E.L. "The Effect of Edema on the tensile strength of incised wounds", Surg. 9o, 666, 195o

Florey H., "Histogenese und Biochemie der Wundheilung", General Pathol. Zud. Ed. Lloyd-Luhe, London 1958

Forssel C., "Wound healing", Acta chirurg. scandinavica 12o,Nr.4,258

Franz G., "Erfahrungen bei der Behandlung von Ca im gyn. Bereich u. der Mamma mit Cytostatica u. Antimetabolite", Tagung der Mittelrheinischen Ges. f. Gynäkologie und Geburtshilfe, am 22.4.1961 in Homburg/Saar, Vortrag

Fränkel R., zit. nach Sandblom, Arch. f. Klinische Chir., 15o:17o,192

Gaza v., "Wundphysiologie und Wundbehandlung", Bruns Beitr. 142, S. 669-77, 1928, (15. Tg. d. Südostdeutschen Chir. Ver. 1927)

Gerlich N., "Chemotherap. Probleme maligner Tumoren", Stuttgart, F. Enke Verlag 1960

Gerlich N. "Die Anwendung v. Tris u. Bisäthyleniminobenzochinonen bei Hämoblastosen", Mitteilungsdienst d. Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskranken, Nordrheinwestfalen,Düsseldorf, Bd. 2, H.2, 196o

Gillman T. u. Durban, "Neue Erkenntnisse über die Heilung u. Behandlung von Wunden", Zeitschr. f. d. med. Wissenschaft der Fa. Sandoz, Nürnberg, Triangel 4; 68-82, 1959, Nr. 2

Gladky A.P. "Regeneration of Skin Epithelicum in Intact and Disturbed Innervation", Arch. Patol 1957, 19/7 (23-33)

Göbel M., "Dystrophie u. Wundheilung", Langenbeck's Arch. Kongr. Bd. 1955, Bd. 282 S. 147

Gregorio P. de, "The Effect of Benzpyrene on the Healing of exp. wounds", Neoplasie (Torino), 1956, 9/4-5-6, (358-73)

Grillo H.C. Watts G. u. Gross J., "Studies in Wound Healing", I u. II Ann. Surg. 148, 145, 1959

Haas E. "Chemother. Recidivprophylaxe bei Malignomop. Operationen im HNO-Bereich", Zeitschr. f. Laryngologie 39, 196o, 22-29

Hackmann Chr., "Über die exper. u. klin. Wirkungsprüfung von Krebsmitteln", Sonderdruck aus Medizin u. Chemie, Band V, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., 1956

Häbler C., "Die Physikochemie der Entzündung und der Wundheilung", Ergebnisse der Chirurgie u. Orthopädie, Bd. 21, S.421, 1928

Halsted W.S., "Circular Suture of the Intestine", Surg. Papers 1:185, 1928, zit nach Harvey 1949

Harris F. u. Thomas C., "The Effect of Topical Nitrogen Mustard on Woundhealing", Surg. Gyn. etc. 112, 684, 1961

Haley H.B u. Williamson M.B., "The Healing of Wounds", Surg. 8, 62, 1957

Hardesty W.H., "The effects of cytotoxia drugs on woundhealing in rats", Cancer Res. 18:581, 1958

Harvey S., Healing of the Wounds as a Biological Phenomenon", Surg. 25:655, 1949

Hartwell S.W., "Mechanics of Healing in Human wounds", Thomas, Springfield, Ill. 1955

Hartzell J.B. u. Winfield, "Disruption of abdominal Wounds", Internat. Abstracts Surg. 68, 585-601, 1939

Hecht - pers. Mitteilung

Hegemann G., vorgetr. auf der mittelrheinischen Chirurgentagung, Freiburg 1948, zit. nach Hegemann, Lagb. Arch. 264:169, 1950

Hegemann G., "Experimentelle Studie über die Bed. und die Ursache der Wundkontraktion bei der Wundheilung", Bruns Beitr. 180, 229, 1950

Hegemann G., Nickel I. u. Tischler F., "Beobachtung über den Wechsel in der Doppelbrechfähigkeit u. d. Trypsinresistenz collagener Fasern beim Altern von Narbengew.", Klinische Wochenschrift 1950, 362

Hegemann G., "Ergebnisse u. Probleme neuerer Untersuchungen über den Vorgang der Wundheilung", Hefte zur Unfallheilkunde 43:40, 1951

Hegemann G., "Bedeutung einiger Allgemeineinflüsse auf die Wundheilung", klin. Wochenschrift 158, 1950

Hegemann G., "Standardmethode zur Beurteilung des Wundverlaufs", Langenbeck's Archiv 264:169, 1950

Hegemann G. u. Leutschaft R., "Röntgenspektroskopische Untersuchungen über Kollagenstrukturen bei Wundheilung", klin. Wochenschrift 1951, 665

Hegemann G., "Wundheilung u. Wundbehandlung", (aus Lehrbuch d. Chirurgie, Hellner, Vosschulte, Nissen), G. Thieme Verlag, Stuttgart 1957

Hegemann G., "Standardmethode zur Beurteilung der Wundheilungsverlängerung", der Chirurg 2o. Jahrgang 1949, S. 5o6
Heilmeyer J., (Proliferationsgifte , Strahlentherapie 86, 411, 1952 zit. nach Druckrey
Henning N., Witte s. u. Bressel D., "Über das Problem des TU-Zellnachweises", Med. Klinik 61 H.14 S. 623, 1961
Hermannsdorfer A., "Wundheilung u. Diät", deutsche Zeitschrift für Chirurgen 2oo:534, 1927
Hirtzler, zit. nach v. Euler, Krebsforschung 59, 552, 1953
Hoffmann R.S., "Wundhormonthema - Splenektomie", journals of Surgery 124, S. 1125, S. 1346
Høst F. u. Nissen-Meyer R.(Oslo), (Endoxan und Wundheilung), Cancer Chemothera Rep. 9, 47-5o, 196o
Howes E.L., Harvey S.C. und Sooy, Journal of American Medicin Ass. 92, 42, 1929
Howes E.L., "Connective Tisones in Woundhealing", connect Tisones in health and disease, Munksgaard, Kopenhagen 1954
Howes E.L. u. Harrey S.C., "Chinical Significance of Experimental Studies in Woundhealing", Ann. Surg. 1o2, 941-44, 1935
Hunt A.H., "The role of Vit C in Woundhealing", Britisch J. Surg 28, 436, 1941
Hurley J.D., Ellison E., Risch J. u. Schulte W., "Chemotherapie of Solid Carcinoma", A. M. A. Journal 174, 1696, 1960
Hurley J.D., Storey u. Ham, "The effect of Amino-Acetonitrile and Cortisone on the Healing of Turpentine-induced Abscesses in the rat" British Journal Exp. Path. 1958, 39/2, (119)
Huzella Th., "mikromechanische Grundlagen der Wundheilung", Arch. klin. Chir. 188, S. 411-25, 1937
Jaffe´R., "Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankung der ", Springer Verlag, Berlin 1931
James D.W. "Woundhealing", Med. World 89, 122-26, 1958
Jenkins H.P., zit. nach Sandblom, Surg. etc. 64:648, 1937
Kahlson G. u. Zederfeldt B., "Histamin festigt die R.F. sowie Collagenarbeit", Lancet II, 196o, 23o
Kaiser G.A., Merter F., Mahn J., Demetz A. u. Campione M., "Effect of chemotherapeutic agents administered by isolated perfusion upon Woundhealing". Surg. 49, No. 6:745, 1961
Kallenbach H., Med. Klin. 54:1o83, 1958
Kallenbach H., "Beeinflussung der Metastasenhäufigkeit durch Resistenzminderung , Langenbecher's Archiv, 3oo, Nr4, S. 437, 1962

Kallenbach,H. "Tierexperimentelle Grundlagen zur Chemotherapie bösartiger Neubildungen"
Strahlenther.119,1,144-46,1962

Kallenbach,H. "Sektionsbefunde bzgl.postop.Metastasierung"
Chirurg 30,54,1959

Kallenbach,H.u.Schattenfroh,C."Endoxan-Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlung"Langeb,Arch.296,517,1961

Kallenbach,H, "Carcinostatica und Wundheilung"
Med.Klin. 53,1173-75,1958

Karrer,K. "Weitere tierexp.Untersuchungen zur chemother. Rezidivprophylaxe",Krebsarzt 13,66,1958

Karrer,K.und Wurnig,P.
"Stören Cytostatica die Wundheilung?"
Klin.Med.13,196,1958

Keminger,K. "Tierexp.Untersuchungen zur Frage d.intraabdom. Heilungsvorganges unter N-Oxyd-Lost"
Chirurg,Jg.33,7,292,1962

Kiaer,S. "Biolog.Beobachtungen über d.Wundheilung"
Arch.f.klin.Chir.Bd.149,1922

Kindler,H. "Autoradiographische Unters.über den Zelleiweißstoffw.im Entz.feld d.Wunde"
Langenb.Arch.301,79-86,1962

Kirschke W. "Erfahrungen mit Endoxan bei mal.Tumoren"
Chirurg 8,372,1961

Klingenberg,H.G. "Einfluß d.Heparins auf d.Wundheilung"
Arzneimittelforschg.2,120,1952

Knaus,H.H. "Bemerkenswerte Erfahrungen der Chemother.eines metast.Malignoms d.Bauchhöhle" Med.Klin.56,392 Nr.10,1961

Koch W.und Heim G. "Haltung und Zucht von Versuchstieren"
F.Enke Verlag,Stuttgart 1955

Kosdola A.S. "Über den Einfluss v.NN auf d.Wundheilung"
Arch.f.klin.Chir.Bd.179,1934

Kramer Surg.etc 106,427,1958 zit.nach Shimkin u.Moore

Kratzsch E. in "Chemother.Probleme mal.TU" 207-209
F.Enke Verlag,Stuttgart,1960

Kraus H. "Freiburger Symposion üb.Grundl.u.Praxis chemoth. TU-beh." zit.nach v.Euler,Springer Verlag,1954

Krementz,Giddens u. Chapman,"Effects of Lost on Woundhealing"
Surg.Forum 8:83,1957

Krementz E.T.,Creech O.,Ryan R.u.Wickstrom J.
"Treatment of Mal.TU of the Extremities by Per-

zu Krementz et al. J.of Bone and J.Surg. 41:6,1959
Kühnau "Biochemie der Wundheilung"
Langenb.Arch.301,23-38,1962
Lancet Bericht über einen Vortrag von E.Dunphy in
Lancet II,248-249,1960
Lautenbach E.,"Über normale u.gestörte Wundheilung nach Zahnextraktionen"Med.Welt,35,1774,1961
Leibetseder F.u.Huber H."Blutveränderungen beim Karzinom : die eosinophile Reaktion"Krebsarzt 17,Nr.7/8,308,1962
Levenson S.M.,Oates Fu.Geaver E.F.
"Effect of whole body X-ray on Woundhealing"
Surg.For.10,840-44,1960
Lindenschmidt Th.O.,"Parenterale Ernährung d.Frischoperierten"
Langenb.Arch. 292,103-123,1959
Lindner J. "Die Morpholpgie d.Wundheilung"
Langenb.Arch.301,39-70,1962 davon Abb.S.66
Lindquist G. "Wundheilungsversuche" Acta chir.scand.94,Suppl107, 1946
Linke,A., "Die Behandlung der Hämoblastosen u.mal.TU mit Trisäthyleniminobenzochinon"
DMW 44,1928,1960
Localio S.A.,Hinton und Casale W.
"Woundhealing-Exper.and statist.Study"
Intern.Abstr.Surg. 77:369,1943
Localio S.A.,Morgan u.Huston
"The Effect of Methionin on Healing of Wounds in protein depleted animals"zit n. Edwards u.Dunphy
Surg.etc. 86,582,1948
Loeb L. "A comparative Study of the mechanism of Woundhealing"
J.of Med.Res. Vol.41:247,1920
Löfström u.Zederfeldt
"Wound Healing after induced Hypothermia"
Acta chir.scand. 113,272,1957
Löhr W. Wundbehandlung. J.A.Barth,Leipzig,1937
Lorin-Epstein M.J. "Über einige allgem.Faktoren d.Wiederherstellungsprozesse u.ihre Bedeutung für d.chir.Pathol."
Langenb.Arch.144,632-66,1927
Lührs,W Vortrag vor Nürnberger Ärzteschaft 5.11.62
MacKenzie W.C.,Gowes F.u.PiseskyW.
"Influence of Mechlorethamine and thio-TEPA on Woundhealing"
zit.nach Pisesky et al Can.J.Surg.2,291,1959

Malmgren R.A., "Cancer cells in the circulating blood", J. South Carolina med. Ass. 52, 1359, 1959

Marchand F., "Der Prozeß d. Wundheilung", F. Enke Verlag, Stuttgart 1901

Marcy R., "Tensile Strength of sutured wounds reopened at different stages of healing", Compt. Rend. Soc. Biol. 154, 1157, 1960

Marcy R., "Tensile Strength of sutured wounds reopened at different stages of healing", Compt. Rend. Soc. Biol. 1204 - 6

Mc Donald G. O., Livingston C., Boyles C. und Cole W.H., "The prophylactic treatment of malignant disease witł Nitrogen Mustard and thio TEPA", Ann. Surg. 145:624, 1957

Meier R. u. Allgöwer M., "zellteilwirksame Substanzen", Exper. 1, 57, 1945

Meier R. u. Allgöwer M., "zellteilwirksame Substanzen", Exper. 3, 358, 1947

Meythaler F., "Op. unter Cytostatica Schutz, besonders bei Bauch Ca", deutscher Zentralausschuß f. Krebsforschung u. Krebsbehandlung, vom 26.-29. April in Salzburg

Morales F., Bell, Mc Donald und Cole, "The prophylatic treatment of Cancer at the time of operation", Ann Surg. 146:588 1957

Morales F., Mc Donald G.O., "Toxicity of Nitrogen Mustard in relation to operations", Surg. Forum 8:173, 1958

Morian R., "Zur Wundheilung nach asept. Op. mit prim. Wundverschluß" Archiv für klin. Chir. Bd. 169, 1932

Nicolau S.G. u. Ballus L., "A study of the mechanisms involved in the restoration of the epidermis in experimental linear wounds", Dermatologica 120, 199-214, 1960

Nilsson E. u. Wendeberg B., "The effect of loc. Anaesthetics on Woundhealing", Acta anaesth. scand. 1957, 2, 87-99

Nissen, zitiert nach Kirschke, deutsche med. Wochenshrift 81, 1181, 1956

N.N. "The effect of sut. mat. and suf. techniques on the healing of wounds in the skin of sheep", Arch. I. Exper. Biol. 38, 101-06, 1960

Noüy P. du, "Das Altern und die physiol. Zeit", z. Altersforsch. 1939, S. 301

Noüy P. du, "Relation between age, area and index of cicatrization", J. Exp. Med. 24, 461, 1916

Ollinger P., v. Redwith, "Wundheilungsstörungen nach asept. Op.", Bruns, Beiträge Bd. 173, 1942

Peacock E., "Effect of dietary proline and hydroxy proline on TS of Woundhealing", Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1o5, 38o-3, 196o

Pisesky W., Williams H., u. Mac Kenzie W.C., "The effect of triethylene thiophosphoramide (thio TEPA) and 17-ethyl-19-nortestosterone (Nilevar) on woundhealing." Canad. J. Surg. 2, 291, 1959

Pliess G., "Wirkung von Cytost. auf die Zahnentwicklung", Frankfurter Z. Path. 69, 437, 1958

Preston D.C., "The effects of sutures on the strength of healing wounds", Am. J. Surg. 49, 56, 194o

Ritter J., "Stoffwechsel bei Trenimon", Arzneimittelforschung 1o, 8-12, 196o

Ritter J., "Stoffwechsel bei Trenimon", F. Enke Verlag, Symposion akt. chem. Probl. Heft 3, 196o

Rahm F., Über d. Einfl. aminonitrilh. Verbd. auf d. W.-heilung, Diss. Erlg. 1962

Rath H. u. Enquist I.F., "The effect of thio TEPA on woundhealing, A.M.A. Arch. Surg. 79:812, 1959

Raten H.J., "Gedanken zur Standarddiät", biochem. Taschenbuch, Springer Verlag, Göttingen 1956

Rehwitz E.v., "Die Lehre von Verletzungen und Wunden", die Chirurgie, Urban u. Schwarzenberg 194o

Ritter J., "Chir. u. klin. Ergebnisse mit Zytostatika insbesondere bei Knochenmetastasen", Vortrag: Deutscher, schweizerischer und österr. Krebskongreß 1961, Salzburg 27.4.

Rhoads J.E., Fliegelman M.J. u. Panzer L.M., "The mechanisms of delayed woundhealing in the presence of Hypoproteinemia", J.A.M.A. 1942, 118:21

Robertson T.B., "Principles of Biochemistry", zit. nach Howes, Erfinder d. Lag-period., J.A.M.A. 1929

Rockstroh H., Hasselbacher K. u. Barth F., "Die Kombinationsbehandlung Krebskr. in der Chirurgie", Bruns Beitr. 199:355-64. 1959

Rostock I., "Die Wunde" 1956, Buch, W. de Gruyter & Co., Berlin W 35

Rosen R.A. und Enquist I. F., "The healing wound in experimental diabetes", Surg. 5o, No. 3, 525, 1961

Sandblom Ph. u. Lund, "Wundheilungsprobleme mit Reißfestigkeitsmeth. untersucht", Langenbeck's Archiv für klin. Chir. 287, Kongreßbd. 1957, Titl. 73, S. 469, zur 74. Tagung vom 24.-27. April 57

Sandblom Ph., "The tensile strength of healing wounds", Acta chir. scand. Suppl. 89, 1944

Sandblom Ph., Petersen P. u. Muren A., "Determination of tensile strength of the healing of wounds as a clinical test", Acta chir. scandinav. 1o5:252, 1953

Sauerbruch F., "Wundinfekt., -heilung u. Ernährungsart", M. m. Wochenschrift 1924, Nr. 38

Savlov E.D. u. Dunphy J.E., "Mechanisms of woundhealing : comparison of preliminary local and distant incisions", New Eng. J. Med. 250, 1o62, 1954

Scales J., "Levitation", Lancet 1961, 7213:1181

Schloß W., "Beeinflussung der Wundheilung durch Embryonalgewebe", Arch. f. klin. Chir. Bd. 151, 1928

Schneider R., "Vergleichsuntersuchungen über die Wirksamkeit einiger Cytostat. und der Rö-bestr.", Strahlenther. 119, H. 1, 5, 1o4, 1962

Shimkin M.B. u. Moore, "Adjuvnt use of chemotherapy in surgical treatment of Cancer", "J.A.M.A. 167:171o, 1958

Slome D.,"Wound Healing", "A. Symposion held at the Royal College of Surgeons of England", 12. u. 13. Nov. 1959, Pergamon Press, London, New York

Smith R., Hilberg R., "Wound Seeling as a Cause of Failure in surg. Ther. of Cancer", zit. nach Mc Donald, Proceedings 1956, 568

Spiessl B., "Möglichkeiten u. bisherige Ergebnisse bei der Anwendung des Treminon bei malignen Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich", "Blutung nach PE", Symposien aktueller therap. Probleme, Heft 3, 21o-21, 1961, F. Enke Verlag, Stuttgart

Staley Ch.J., Trippel O. u. Preston F.W., "Influence of 5 - fluoruracil on wound healing", Surg. 49, Nr. 4, S. 450, 1961

Staley Ch.J., Kukral J.C. u. F.W. Preston, "Eff. of Anticancer Drugs on exp. Wh." Surg. Forum XIII, S. 35, 1962

Thiersch, zit. nach Engell, 1959

Thomsen, S.B., "Die Wundheilgeschwindigkeit", Nord. med. Stockholm 1941, S. 3o57

Thompson, "EW-Mangel u. Wundheilung", zit nach Hegemann, Arch. Surg. 36, 5o, 1938

Traut, F., "Untersuchungen über die R. F. von Narbengewebe (Haut) bei wiederholt gesetzten Wunden", Marburg 1951, Diss. Z.D. 3261

Trincker, persönl. Mitteilung Oberarzt, Prof. am physiol. Inst. in Erlangen

Trinckler, zit. nach Lorin-Epstein

Wahle H., "Tierexp. Untersuchungen zur Genese d. operat. Platzbauches", Diss. Freiburg i. Br. 1957

Weber W., Exper. Untersuchungen über das Problem der Wundheilung bei Salamandra maculosa Laur", W. Roux Arch. Entw. Mech. Vrg. 1957, 149/4 (528-63)

Wenzl u. Mitarb. "Todesstatistik n. Kallenbach", Thoraxchir. 4, 101, 1956/57

Weiber A., "Vascularization of a disrupted and resutured wound compared with that of a primarily healed wound", Act. chir. scand. 121, 1, 1961 u. Intern. Abstr. Surg. 113, 293, 1961

Whipple, A.O., "The Essential Principles in clean Wound Healing", Surg. etc. 70:257, 1940

Wianchro K.B., Kling S. u. Mac Kenzie W.C., "Woundhealing: Incisions and Suturing", J.Ca. Med. Ass. 84, 254-57, 1961

Wikingen H., "Über die Wirkung eines Blutextraktes auf die Wundheilung", Wiener med. Wochenschrift 110, 90, 1960

Williamson M.B., "Connective Tissue and the Healing of wounds", Buchbesprechung in the Medical Journal of Australia, 45, 334-35, 1958

Williamson M.B., "The Healing of Wounds", 1957, Blakiston Division Mc Graw-Hill Book Comp., Inc. New York

Wilson J.V., "The Pathology of traumatic injury", Livingstone Edinburgh 1946

Witte S., "Nekrosen im Wundgebiet", deutsche med. Wochenschrift, 86, 1334-37, Nr. 28, 1961

Witte S., Klin. Erfahrungen mit Kn. M. Transf. bei mal. Erkrankungen", Vortrag b. deutschen, schweizerischen u. österr. Krebskongreß, Salzburg 27. April 1961

Witte S., persönl. Mitteilung

Wolbach S.B., "Controlled Formation of Collagen and Reticulum Study of Source of Intercellular Substance in Recovery from Experimental Scorbutus", Am. J. Path. 9:689, 1933, zit. nach Harvey

Wolberg W.H. u. Curreri A.R., "Toxicity studies of 5 - fluoruracil used as an adjunct to surgery", presented at the meeting of the Central Surgical Soc. Feb. 19, 1960, Chicago, Ill. Arch. of Surg. 81, 1960

Wurnig P., "Vorläufige Ergebnisse u. Grundzüge d. Rez. prophylaxe mittels chemother. radikal operierter ma. TU, an Hand des Bronchuskarzinoms", Krebsarzt 13, 69, 1958

Wurnig P., "Zweckmäßige Prophylaxe nach Ca-operationen", Krebsarzt 14, 178, 1959

Young J.S., "Wundhormone", J. Path. Bact. 52, 225, 1941

Zakrzewski Z., "Die Rolle des Prothrombins und Heparins bei der Proliferation und Differenzierung von Geweben", Klin. Wochenschrift, 11:113, 1933

Zederfeldt B., "Intravascular Aggregation and wound healing", Acta chir. scand. Vol. 113, 67, S.465

Zederfeldt B., "Studies on Woundhealing and Trauma with special Reference to infravascular Aggragation of Erythrocytes", Acta chir. scand. Vol. 113, S.331, Suppl. 224, 1957

Zederfeldt B., Sandberg N., u. Lund, "Delayed Effect of Denervation on the Healing of Skin Incisions in the Rabbit", Acta chir. scand. 121:111, 1961

Zollinger H.V., "Beschleunigung der Wundheilung beim Meerschweinchen durch amnionhaltige Salbe", Schweiz. Z. Path. 19, 729, 1956

Zollinger H., "Die Wundheilung vom Standpunkt der pathologischen Anatomie"
Helv. Chir. Acta 29, 181-207, 1962

L e b e n s l a u f

Am 21. März 1935 kam ich in Offenbach am Main zur Welt. Meine Eltern, der Ingenieur Engelbert E n s t e und seine Frau Maria, geb. Rupperti, wohnten in Langen bei Frankfurt am Main. Meine Mutter betrieb dort als Medizinaldrogistin eine Drogerie.

In Langen erhielt ich die Grundschulausbildung.

1943 heiratete meine Mutter ein zweites Mal. Mein Stiefvater wurde der Facharzt für Frauenkrankheiten und Geburtshilfe Dr. med. Karl R o s e n l o e c h e r .

Die Reifeprüfung absolvierte ich 1955 am Altkönig-Gymnasium in Kronberg im Taunus. Danach begann ich an den Universitäten von Frankfurt/M., Kiel und Erlangen Medizin zu studieren.

Nachdem ich an der Friedrich-Alexander-Universität bereits die ärztliche Vorprüfung gemacht hatte, bestand ich hier das Staatsexamen mit der Beurteilung "gut" im Sommersemester 1961.

Einige Monate der Medizinalassistentenzeit brachte ich mit dem experimentellen Teil dieser Arbeit zu. Ab März 1962 arbeitete ich internistisch bei Prof. Moll im Stadtkrankenhaus Rüsselsheim und chirurgisch bei Prof. Hegemann an der Chirurgischen Univ.-Klinik. Z. Zt. bin ich an der Univ.-Frauenklinik Erlangen bei Prof. Ober in der geburtshilflichen Abteilung tätig.

Mein Wunsch ist, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe zu werden und evtl. einmal die Praxis meines Stiefvaters in Frankfurt zu übernehmen.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN